*Postverlagsort Berlin*

# ARCHIV
## FÜR
# GEWERBEPATHOLOGIE UND GEWERBEHYGIENE

BEGRÜNDET VON

**L. TELEKY** UND **H. ZANGGER**

UNTER MITWIRKUNG VON

M. BAUER-BONN · P. BENKEN-KIEL · F. BEZEMER-S'GRAVENHAGE · J. DANTIN-GALLEGO-MADRID
H. ENGEL-LANGEN · R. FABRE-PARIS · S. FORSSMAN-STOCKHOLM · L. J. GOLDWATER-NEW YORK
L. GREENBURG-NEW YORK · H. GROETSCHEL-WIESBADEN · A. GRUT-KOPENHAGEN
ALICE HAMILTON-HADLYME/CON. · W. HERGT-BADEN-BADEN · B. KESIČ-ZAGREB
A. KHAUM-WIEN · F. KOELSCH-ERLANGEN · P. LAMBIN-LÖWEN · R. E. LANE-MANCHESTER
F. LANG-LUZERN · R. T. LEGGE-BERKELEY/CALIF. · A. LETAWET-MOSKAU · P. MAZEL-LYON
E. R. A. MEREWETHER-LONDON · S. MINAMI-TOKIO · L. NORO-HELSINKI · G. C. SMITH-SYDNEY
T. E. A. STOWELL-LONDON · H. SYMANSKI-SAARBRÜCKEN · J. TEISINGER-PRAG
E. UEHLINGER-ZÜRICH · E. VIGLIANI-MAILAND

HERAUSGEGEBEN VON

**E. W. BAADER** HAMM
**E. HOLSTEIN** BERLIN
**E. LEDERER** MÜNCHEN

16. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT

MIT 44 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 2. FEBRUAR 1959)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1959

Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.

*Preis DM 35.60*

# Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene

Begründet 1930 von *L. Teleky* und *H. Zangger* unter Mitwirkung von *Ch. Badham, L. Carozzi, B. Chajes, L. Devoto* u. a. Band 1—6 (1935) herausgegeben von *L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 7—12, Heft 3 (1936—1944) herausgegeben von *E. W. Baader, M. I. Bauer, H. Engel, F. Flury, E. Gross, H. Hebestreit, H. Zangger*. Redigiert von *H. Zangger, F. Flury, H. Hebestreit*. Band 13 (1954/55) herausgegeben von *E. W. Baader, L. Teleky* und *H. Zangger*. Band 14 und 15 herausgegeben von *E. W. Baader, E. Holstein, E. Lederer, L. Teleky und H. Zangger*. Berlin, Springer-Verlag.


---


Das Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Alle Manuskriptsendungen sind zu richten an:

*Professor Dr. Dr. E. W. Baader, Hamm (Westf.), Lisenkamp 17*

oder *Professor Dr. E. Holstein, Berlin-Köpenick, Ostendorfstraße 43*

oder *Dr. med. habil. E. Lederer, Regierungsmedizinaldirektor, München 13, Winzererstraße 9*

Im Interesse der gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

**Springer-Verlag**

**Heidelberg**
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

**Berlin-Wilmersdorf**
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301


---

**16. Band** **Inhaltsverzeichnis** **6. (Schluß-)Heft**


Antweiler, H., Mastzellen und Histamin nach Injektion von Staubsuspensionen. Mit 5 Textabbildungen . . . . . 607

Friebel, H., und A. Stein, Zur Genese des durch einfache Chemikalien hervorgerufenen Asthmas. Versuche mit p-Phenylendiamin. . . . . 620

Ferin, J., und V. Úlehlová, Über die Selbstreinigung der Lunge von Staub und ihre Bestimmung im Tierversuch . . . . . 630

Dünner, L., and R. Hardy, Pneumoconiotic and non-pneumoconiotic lung lesions due to inhaling dust and $SO_2$ fumes from burning coke. Clinical, Xray and morbid-anatomical studies. With 7 Figures in the text . . . . 644

Michalová, C., V. Bartoníček und V. Zástava, Organotoxische Wirkungen von Schwefelkohlenstoff nach parenteraler Intoxikation von Kaninchen. Mit 8 Textabbildungen . . . . . 653

Drasche, H., Zur Frage der Staubgefährdung in den Sinteranlagen saarländischer Eisenhüttenwerke. Mit 11 Textabbildungen . . . . . 666

Moschinski, G., A. Jurisch und W. Reinl, Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall-Arbeitern. Mit 8 Textabbildungen . . . . . 697

Husten, K., Hartmetall-Fibrose der Lunge. Mit 5 Textabbildungen . . . . 721

Autorenverzeichnis . . . . . 733


---


Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 607—619 (1959)

Aus der Pharmakologischen Abteilung (Dr. H. Antweiler) der Silikoseforschung der Rheinpreussen AG für Bergbau und Chemie (Priv.-Doz. Dr. G. Worth)

# Mastzellen und Histamin nach Injektion von Staubsuspensionen*, **

Von

**H. Antweiler**, Homberg (Niederrhein)

Mit 5 Textabbildungen

*(Eingegangen am 22. Juli 1958)*

In neueren Untersuchungen wurde eine besondere Empfindlichkeit der Mastzellen gegenüber verschiedenen chemischen und physikochemischen Einwirkungen festgestellt (Webb, Devitt u. Mitarb. 1953 und 1954, Arvy, Paff u. Mergenthaler, Higginbothan u. Mitarb., Smith u. Lewis). Unter Milieubedingungen, die noch keine Beeinflussung anderer Zellarten erkennen lassen, zeigen die Mastzellen schon morphologische und histochemische Veränderungen wie Zellgrößenänderungen, Vacuolisierung, Vergrößerung der basophilen Granula, Ausstoßung der Granula bei bestehender Zellmembran oder nach deren Platzen und unterschiedliche Färbbarkeit. Außerdem aber läßt sich dann meist auch das Freiwerden von Heparin, Histamin oder Serotonin oder auch von mehreren dieser Substanzen nachweisen (Riley u. West, Feldberg u. Smith, Grossberg u. Garcia-Arocha, Riley 1955, Fulton u. Mitarb., Hill, Sjoerdsma u. Mitarb., Holtz, Scheiffarth). Das quantitative Verhältnis der aus den Mastzellen ausgeschütteten Amine hängt dabei nicht nur von der Anzahl der geschädigten Mastzellen ab, sondern ebenfalls von der Art des sie beherbergenden Organs und von der Tierspecies, da der absolute und relative Gehalt der Mastzellen an diesen biogenen Aminen wechselt (Janes u. McDonald, Benditt u. Mitarb., Graham u. Mitarb., Riley 1956, West).

In jüngster Zeit teilten Riley und West, Fawcett (1954 und 1955), Keller und Keller und Burkard mit, daß schon Hypotonie des Milieus zur Zerstörung von Mastzellen und zum Freiwerden von Histamin führt. Diese Wirkung wurde nach i.p. Injektion von destilliertem Wasser bei Ratten festgestellt. Bei Anwendung von Tyrode-Lösungen traten derartige Phänomene nicht auf.

Im Gegensatz zu den therapeutischen Injektionen von Lösungen, die meist isoton sind und deshalb primär keine der beschriebenen

* Herrn Prof. Karl Thomas zum 75. Geburtstag.

** Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Mastzellenveränderungen erwarten lassen, werden in der tierexperimentellen Staublungenforschung von einigen Untersuchern die Staubsuspensionen in wäßrigem Medium parenteral (meist i.p. oder i.tr.) injiziert, weil nach der Erfahrung bei Schlämmanalysen die Verteilung der Staubpartikel in destilliertem Wasser besser ist als in Salzlösungen, in denen oft eine geringgradige Konglutination der Teilchen beobachtet wird (Rüttner). Eine Konglutination der Teilchen aber ist bei der Nachahmung der bei Staubinhalation wahrscheinlich diffusen Ablagerung der Partikel unerwünscht. Allerdings wendet man bei Injektion von Staubsuspensionen nur kleinere Mengen von Flüssigkeit an (im allgemeinen 0,5—1,0 ml), während bei den beschriebenen Rattenversuchen wesentlich größere Volumina (20,0 ml) benutzt wurden. Überdies kann vielleicht die Anwesenheit der Stäube (meist etwa 50 mg/ml) zusätzlich andere Verhältnisse schaffen.

Da eine Zerstörung von Mastzellen und ein Freiwerden von biogenen Aminen, insbesondere von Histamin, am Injektionsort mit den sich daraus entwickelnden Folgen sowohl das Verhalten der Staubteilchen wie auch den Ablauf der ersten Reaktionen im Gewebe beeinflussen kann, haben wir nun untersucht, welche Wirkung die in der experimentellen Staublungenforschung gebräuchlichen Injektionen auf die Mastzellen bei verschiedenen Injektionsarten ausüben und ob eine Ausschüttung von Histamin stattfindet. Dabei war weiter noch zu klären, ob außer der Flüssigkeitsart und -menge auch die Staubart einen spezifischen Einfluß auf diese Vorgänge hat[1].

Zu diesem Zweck wurden in verschiedenen Versuchsgruppen im einzelnen folgende Fragestellungen geprüft:

1. Bewirkt auch die i.p. Zufuhr kleiner Mengen destillierten Wassers eine Schädigung der Mastzellen des Peritonaeums, und wird dabei Histamin frei?

2. Was geschieht entsprechend in der Lunge nach i.tr. Injektion kleiner Volumina von isotoner Lösung oder von destilliertem Wasser?

3. Wie wirkt sich die Gabe von verschiedenen Stäuben als Suspension in isotonem oder wäßrigem Medium bei i.p. Applikationen aus und

4. wie bei i.tr. Zufuhr?

5. Wird im Falle der Ausschüttung von Histamin ein Teil desselben an die Staubteilchen adsorbiert, und wie sind die quantitativen Verhältnisse bei den einzelnen Staubarten? Zur Beantwortung dieser Frage machten wir auch Adsorptionsversuche in vitro mit Histaminlösungen und verschiedenen Stäuben.

6. Ist nur die Isotonie der verabreichten Lösung wichtig oder auch der Ionen-Gehalt?

[1] Eine kurze Mitteilung unserer Untersuchungen erschien bereits in: Naturwiss. 54, 319—320 (1958).

## Methodik

Wir benutzten zu unseren Versuchen Ratten beiderlei Geschlechts im Gewicht zwischen 120 und 200 g, die Mischfutter und Wasser ad libitum erhielten. Für jeden untersuchten Vorgang wurden jeweils mindestens 3 Tiere eingesetzt. Alle Versuche wurden mit etwa gleichgewichtigen Tieren und wenigstens zweimal an verschiedenen Tagen ausgeführt.

Die i.p. Injektion der körperwarmen Lösungen und Suspensionen und die Entnahme der Abdominalflüssigkeit geschahen zunächst ohne Narkose, wurden aber später, ebenso wie die i.tr. Injektion nach Freilegung der Trachea, in Thiogenal-Narkose (i.p. 0,35 ml 5%/100 g oder s.c. 0,5 ml 5%/100 g Tier) durchgeführt, weil die Abwehrbewegungen der Tiere während der Injektion zur mechanischen Zerstörung von Gewebe und Mastzellen führten und damit das Ergebnis der Versuche verschleierten. Zur Entnahme der Abdominalflüssigkeit erwiesen sich Infusionskanülen mit mehreren seitlichen Öffnungen am geeignetsten. In einigen Versuchsreihen bewährte sich zur wiederholten Entnahme auch die i.p. Einführung und Belassung eines dünnen und mehrfach seitlich gefensterten Polyäthylenschlauches, der über eine Kanüle mit einer Rekordspritze verbunden war.

Die Lungenhomogenate wurden unter Eiswasserkühlung mit einem gläsernen Handhomogenisator (Modell Eppendorf) hergestellt, der 50 ml faßte. Zur Homogenisierung gaben wir dem Gewebe jeweils eine bestimmte Menge Wasser zu, da dieses eventuell noch unverletzte Mastzellen zum Bersten bringt und so eine quantitative Ausbeute der enthaltenen Amine gewonnen wird. Die Wassermenge wurde äquivalent zum Lungengewicht gehalten und betrug 4 ml pro 1 g Lunge (Feuchtgewicht etwa 0,8 g/100 g Tier). Getestet wurde dann der Überstand nach Zentrifugieren des Homogenates bei 3000 g während 5 min.

Die Testung der Abdominalflüssigkeit und der Homogenatüberstände auf Histamin geschah am überlebenden isolierten Meerschweinchenileum in einem gleichmäßig luftdurchperlten Organbad von 50—60 ml Tyrode-Lösung mit einem Atropingehalt von $10^{-7}$. Die 3—4 cm langen Darmabschnitte wurden meist sofort nach Entnahme und Durchspülung ins Bad gebracht. Der Versuch begann dann 30—60 min später. Bei einzelnen Untersuchungen waren die Darmstücke über Nacht bei 4° C in Tyrode-Lösung aufbewahrt worden. Fast immer testeten wir gleichzeitig 2 Darmstücke in demselben Gefäß. Zur Charakterisierung und Messung der Darmkontraktion wurde jeweils auch die Wirkung von Histamin als Dihydrochlorid in einer Endkonzentration zwischen $10^{-8}$ und $10^{-7}$ geprüft. Die Darmstücke waren am isotonischen Hebel mit 0,5 g belastet. Das Hebelverhältnis bei der Kymographie betrug 1:4.

Das morphologische Verhalten der Mastzellen im Abdominalraum wurde an Häutchenpräparaten des Mesenteriums beurteilt, die den narkotisierten Tieren entnommen und sofort in situ auf Objektträger ausgebreitet wurden. Die Präparate fixierten wir in absolutem Methanol, färbten nach May-Grünwald und betteten sie nach Entwässerung dann in Rhenohistol ein. Die Verhältnisse in der Lunge wurden nach Fixierung in Carnoy-Lösung an Paraffinschnitten nach Färbung mit Toluidinblau 1%ig und Einbettung in Rhenohistol geprüft.

Bei den in-vitro-Adsorptionsversuchen mit Histaminlösung und Stäuben wurden die Stäube in Tyrode-Lösung oder destilliertem Wasser suspendiert, wobei die Suspensionsmedien $10^{-5}$ oder $10^{-6}$ Histamindihydrochlorid enthielten und einen $p_H$-Wert zwischen 6,8 und 7,2 hatten. Die Suspensionen enthielten 2 g Staub in 20 ml und wurden 15 min bei Zimmertemperatur maschinell geschüttelt, dann während 20 min bei 3000 g zentrifugiert und dekantiert. Die Sedimente schüttelten wir mit histaminfreiem Medium wieder auf und verfuhren weiter in der vorher beschriebenen Weise mit Schütteln usw., um die Bindungsfestigkeit

des Histamins am Staub zu untersuchen. Der Histamin-Gehalt wurde dann auch am Meerschweinchenileum bestimmt. In entsprechender Weise gingen wir mit der staubhaltigen Abdominalflüssigkeit zur Feststellung der Adsorptionskraft und der Haftfestigkeit vor.

Die verwendeten Stäube[1] waren folgende: Quarzstaub mit einer maximalen Teilchengröße von 10 $\mu$ (Mahlung Nr. 12 der Quarzsand- und Kiesverkaufsgesellschaft Dörentrup-Lippe), Quarzmehl gleicher Konvenienz mit einem maximalen Teilchendurchmesser von 3 $\mu$ und eine noch feinere Tuchfilterfraktion desselben Staubes.

Quarzglas war in 2 Fraktionen vorhanden, mit einer maximalen Teilchengröße von 6 $\mu$ und von 3 $\mu$. Die Kieselgur war gereinigt und hatte ihr Teilchenmaximum bei 3 $\mu$.

Der Tonschieferstaub entstammte dem Flöz Katharina der Zeche Friedrich der Große; 80% des Staubes hatte eine Teilchengröße von unter 3 $\mu$, der maximale Durchmesser betrug 7 $\mu$.

Die maximale Teilchengröße von Rutil war 1,5 $\mu$.

Die Korngröße des Aluminiumstaubes betrug für 92% des Materials höchstens 4 $\mu$.

Ferrum reductum hatte fast uniform 2 $\mu$ große Teilchen.

Bei dem Kohlenstaub handelte es sich um eine Glanzkohlenanreicherung von Gasflammkohle aus Flöz Erda der Zeche Walsum mit einer maximalen Teilchengröße von 3 $\mu$.

Der Koksstaub kam aus der Kokerei der Pattbergschächte (Rheinpreußen) und war auf ein Teilchenmaximum von 3 $\mu$ gesichtet.

Die Aktiv-Kohle war ein Produkt der Fa. E. Merck-Darmstadt.

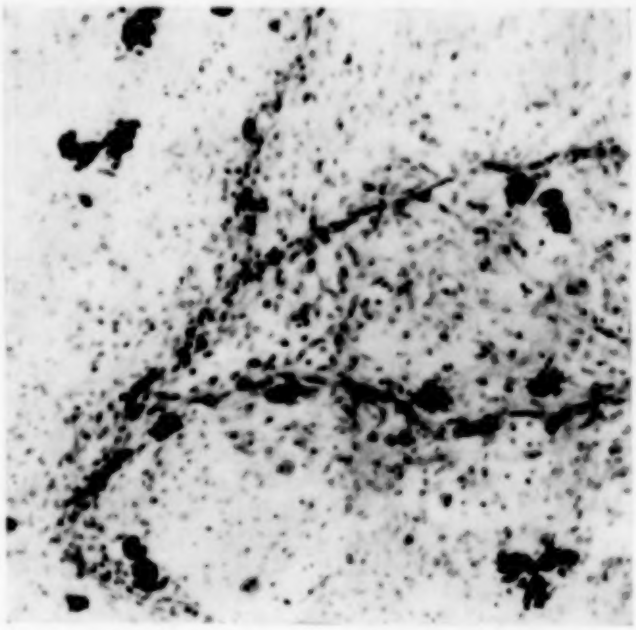
**Versuche mit intraperitonealer Gabe kleiner Mengen isotonischer Salzlösung oder destillierten Wassers.** Nachdem wir in vorausgehenden Versuchen experimentell die von Keller und Burkard gemachten Angaben bestätigen konnten, prüften wir die Wirkung kleiner Mengen von Suspensionsmedien, indem wir je 3 Tieren i.p. 1 ml Tyrode-Lösung oder destilliertes Wasser injizierten. Nach einer Einwirkungszeit von 10 min und in einem anderen Versuch nach 20 min wurden allen Tieren zusätzlich i.p. 10 ml Tyrode-Lösung beigebracht und nach einer weiteren Minute wieder mindestens 5 ml der intraabdominellen Flüssigkeit zur Auswertung am Meerschweinchendarm entnommen. Eine Stunde später stellten wir dann je 3 Häutchenpräparate des Mesenteriums jeden Tieres her zur histologischen Beurteilung.

Die Testung am Meerschweinchendarm ergab bei beiden Suspensionsmedien sowohl nach 10 wie nach 20 min geringfügige Kontraktionen etwa gleichen Ausmaßes, die aber keinen sicheren Rückschluß auf die Wirkung der injizierten Flüssigkeiten zulassen.

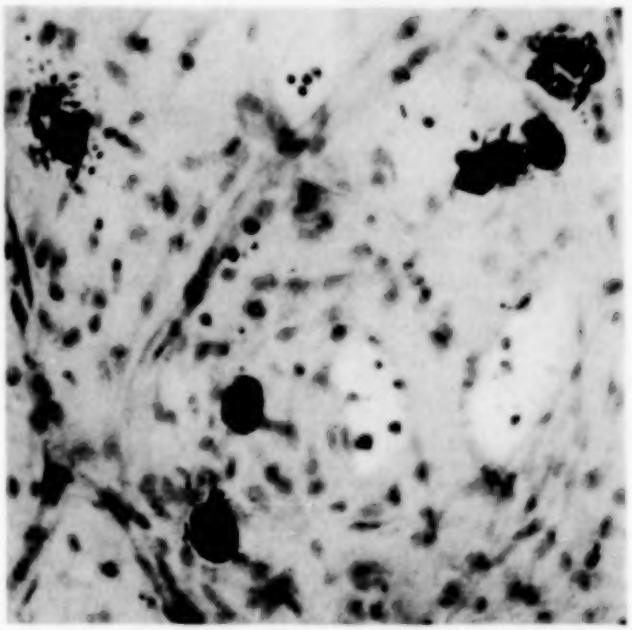
In den histologischen Präparaten (Abb. 1) zeigte sich jedoch immer, daß nach Injektion von destilliertem Wasser an einzelnen Stellen des Mesenteriums ein Teil der Mastzellen geplatzt war und sich die Granula

[1] Für die freundliche Überlassung von gesichteten Stäuben danken wir den Herren Dr. Landwehr und Dr. Baumann vom Silikoseforschungsinstitut der Bergbau-Berufsgenossenschaft in Bochum und Herrn Dr. Thaer von der Hauptstelle für Staubbekämpfung in Essen-Kray.

in der Umgebung der Zellen frei befanden. Die Zahl der zerstörten Mastzellen übertraf wesentlich die der in manchen Kontroll-Präparaten anscheinend mechanisch verletzten Zellen. Überwiegend jedoch waren die Mastzellen noch intakt und glichen morphologisch und färberisch den normalerweise angetroffenen Zellen. Auffallend war, daß die in der Nähe von Gefäßen liegenden Mastzellen selten geschädigt waren. Bei unseren ersten Versuchen mit Injektionen von jeweils 20 ml destillierten Wassers hatten wir auch schon festgestellt, daß bei sonst fast restloser Zerstörung der Mastzellen meist noch einzelne Zellen in der Nachbarschaft der Capillaren und des Fettgewebes erhalten waren.



a



b

Abb. 1a u. b. Rattenmesenterium 60 min nach Injektion von 1 ml Aqua dest. a Original-Vergr.: 40mal; b Original-Vergr.: 100mal

Diese Befunde lassen annehmen, daß die relativ geringe Menge des aus den zerstörten Mastzellen frei werdenden Histamins in kurzer Zeit resorbiert wird und deshalb im Bauchraum bei dem gewählten Vorgehen nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen war.

**Versuche mit intratrachealer Zufuhr der Suspensionen.** Wir führten dann ähnliche Versuche mit i.tr. Applikation durch. Hierbei injizierten wir den Tieren jeweils 0,5 ml Tyrode-Lösung bzw. destilliertes Wasser. Die Feststellung eventuell dabei frei werdenden Histamins mußte jetzt methodisch anders

vorgenommen werden. Mit der Voraussetzung, daß gegebenenfalls freiwerdende Amine bald resorbiert und auf dem Blutwege forttransportiert und abgebaut werden, haben wir kurzfristig nach der Injektion (10, 20, 30 und 60 min) und nach längerem Intervall (2 und 3 Tagen) die Lungen entnommen und sie, wie bereits angegeben, mit Wasser homogenisiert, weil dieses die nicht bereits durch das Reiben zerstörten Zellen zum Bersten bringt und die enthaltenen Amine quantitativ frei werden läßt. Den durch Zentrifugieren gewonnenen Überstand testeten wir dann wie schon ausgeführt. In einem Parallelversuch wurden gleichartige Injektionen gemacht und die Lungen 3, 24 und 48 Std nach Versuchsbeginn zur histologischen Prüfung vorbereitet.

Abb. 2. Meerschweinchen-Ileum im Tyrodebad. *H* Histamindihydrochlorid $10^{-8}$ — 0,2 ml; *A* Lungenextrakt nach Injektion von Aqua dest. — 1 ml, 2 Tage nach Injektion; *T* Lungenextrakt nach Injektion von Tyrode-Lösung — 1 ml, 2 Tage nach Injektion. Zeitschreibung: 1 min

Die Testung der zu verschiedenen Zeiten entnommenen Lungen ergab, daß in den ersten 20 min nach der Injektion keine wesentliche Differenz der Wirkung zwischen den Homogenaten nach Injektion von Tyrode-Lösung bzw. Wasser bestand. Erst später wurde deutlich, daß die Lungen der mit Wasser injizierten Tiere schließlich weniger Histamin enthalten als die Lungen der Tiere, die Tyrode-Lösung bekommen hatten. In Abb. 2 ist ein solcher Versuch wiedergegeben. Die Wirkungsstärke von 1 ml Extrakt entsprach nach Tyrode-Lösung durchschnittlich derjenigen von etwa 3 $\gamma$ und nach Wasser der von etwa knapp 2 $\gamma$ Histamindihydrochlorid. Da insgesamt jeweils etwa 5 ml Extrakt vorlagen, entspricht dies einem Gesamtgehalt der Lunge an Histamin, der rund 15 $\gamma$ Histamin-Dihydrochlorid (= 9 $\gamma$ Histaminbase) äquivalent ist; also sind etwa 6—7 $\gamma$ Histaminbase in 1 g Lunge enthalten.

Sowohl diese glattmuskuläre Kontraktion wie auch die nach Zugabe von Abdominalflüssigkeit nach i.p. Applikation von destilliertem Wasser waren durch das Antihistaminicum Diäthylaminoäthylphenothiazinhydrochlorid ($10^{-7}$) völlig zu unterdrücken bzw. aufzuheben.

Das histologische Bild der Lungen ließ dagegen keinen derartigen unterschiedlichen Befund feststellen. Die Zahl der bei der Ratte selbst in Pleuranähe nicht sehr zahlreichen Mastzellen war nach Wassereinwirkung nicht eindeutig vermindert.

**Versuche mit intraperitonealer Zufuhr von Staubsuspensionen.** Die Tiere erhielten in diesen Versuchen i.p. 500 oder 1000 mg Staub in

10 oder 20 ml destillierten Wassers bzw. in Tyrode-Lösung. Die Abdominalflüssigkeit entnahmen wir dann 10 oder 15 min später durch Punktion und testeten sie in der schon beschriebenen Weise kymographisch. Dabei untersuchten wir sowohl die entnommene Flüssigkeit als solche wie auch die Überstände der zentrifugierten Flüssigkeiten und die resuspendierten und geschüttelten Staubsedimente, um ein Bild von den Adsorptionsverhältnissen in vivo zu bekommen. Die hierbei geprüften Stäube waren Quarz verschiedener Teilchengröße, Tonschiefer, Rutil, Aktiv-Kohle, Kohlenstaub eines Ruhr-Flözes und Ferrum reductum.

Diese Versuche ergaben, daß von allen Stäuben frei werdendes Histamin adsorbiert wird, und zwar in unterschiedlichem Maße. Die Haftfestigkeit des Histamins an den Stäuben ist ebenfalls verschieden. Die Gesamtmenge an frei gewordenem Histamin ist von der gleichen Größenordnung wie diejenige, die durch destilliertes Wasser alleine frei gemacht wird (2 $\gamma$/ml Abdominalflüssigkeit, also insgesamt etwa 40 $\gamma$ pro Tier).

Unter den von uns injizierten Stäuben adsorbierte Aktiv-Kohle, wie zu erwarten, am stärksten, und zwar so sehr, daß kein Histamin mehr im Überstand der zentrifugierten Abdominalflüssigkeit nachzuweisen war. Ebenso war die Haftfestigkeit bei dieser Kohle am stärksten, denn es war hierbei nicht möglich, durch Wiederaufschütteln der sedimentierten Kohle in Tyrode-Lösung ($p_H$ 6,8) die adsorbierten Stoffe von der Kohle abzulösen.

Die weitere Reihenfolge der Adsorption war in abnehmender Stärke: Tonschiefer, Rutil, Flözkohle, Ferrum reductum, Quarz. Unter den gegebenen Verhältnissen adsorbierte Quarz $< 3\,\mu$ durchschnittlich etwa $^1/_5$ bis $^1/_3$ der vorliegenden Histaminmenge. Die Haftfestigkeit entsprach bei den geprüften Stäuben im umgekehrten Sinne der Adsorptionskraft.

Der Zusatz von Staub zu injizierter Tyrode-Lösung brachte keine Veränderung gegenüber der Injektion staubfreier Tyrode-Lösung mit sich, auch hierbei wurde kein Histamin freigesetzt.

Im histologischen Bild war nach Tyrode-Injektion kein Unterschied zwischen dem Zustand der Mastzellen nach Einwirkung staubfreier und staubhaltiger Injektionsflüssigkeit zu erkennen, und nach Injektion von Stäuben in destilliertem Wasser war der Befund derselbe wie nach Beibringung staubfreien Wassers.

**In vitro-Versuche zur Histaminadsorption.** Um die Adsorptionsverhältnisse verschiedener Stäube auch noch unter genauer definierten Bedingungen zu untersuchen, schüttelten wir in der unten angegebenen Weise Lösungen von Histamin-Dihydrochlorid außer mit den auch in vivo verwandten noch mit folgenden Stäuben: Kieselgur, Quarzglas, Koks und Aluminium. Dabei konnten die schon am lebenden Tier

Abb. 3. Meerschweinchen-Ileum im Tyrodebad. $H_1$ und $H_2$ Histamindihydrochlorid $10^{-5}$ — 0,2 ml; *Ü* Überstände nach Zentrifugieren — je 1 ml; *Z* Zentrifugate in Tyrode-Lösung wieder aufgeschüttelt — je 1 ml; *Q-T* Quarz-Tuchfilter; *Q* Quarz $< 10\,\mu$; *G-f* Quarzglas $< 3\,\mu$; *G-g* Quarzglas $< 6\,\mu$; *R* Rutil; *Fe* Ferrum reductum; *Al* Aluminium; *K* Aktiv-Kohle. Zeitschreibung: 1 min

ermittelten Verhältnisse bestätigt werden, denn sowohl die Adsorption wie auch die Haftfestigkeit entsprachen im wesentlichen den im Tierversuch beobachteten Vorgängen (Abb. 3). Die genauere Analyse der Haftfestigkeit von Histamin an Aktiv-Kohle zeigte, daß erst bei einem auf 4,0 erniedrigten $p_H$-Wert eine wesentliche Menge von Histamin abgelöst und nachweisbar wurde, während bei dem im Organismus herrschenden Milieu ($p_H$ 7,3) das Histamin durch Schütteln nicht mehr abzulösen war. Der nicht gereinigte Kohlenstaub der Steinkohlen-Flöze adsorbierte bedeutend weniger Histamin und gab beim Schütteln wieder geringe Mengen von Histamin ab, die jedoch deutlich unter der z. B. von Quarz abgelösten Menge lagen. Bei den verschiedenen Quarzfraktionen nahm die Adsorption mit kleiner werdender Teilchengröße deutlich zu.

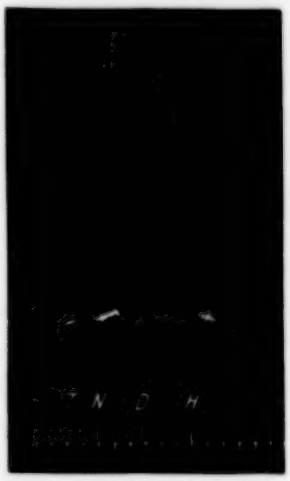



Abb. 4. Meerschweinchen-Ileum im Tyrodebad. *H* Histamindihydrochlorid $10^{-5}$ — 0,2 ml; *T* Abdominal-Punktat nach Tyrode-Wirkung — 1 ml, 10 min nach Injektion; *N* Abdominal-Punktat nach Wirkung von NaCl 0,95 % — 1 ml, 10 min nach Injektion; *D* Abdominal-Punktat nach Wirkung von Dextrose 5,25 % — 1 ml, 10 min nach Injektion. Zeitschreibung: 1 min

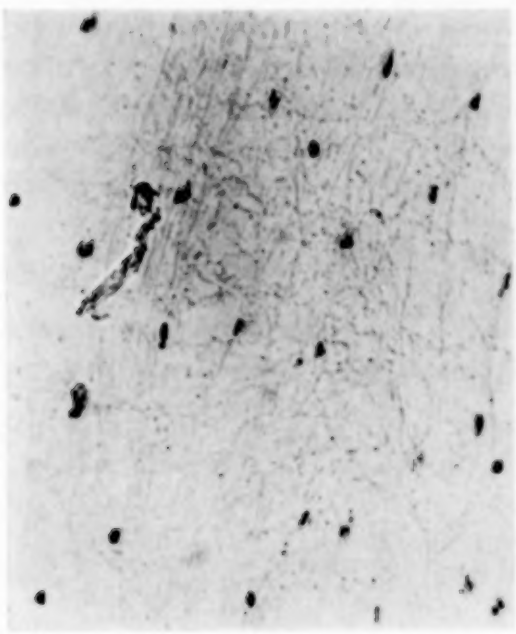
Koks hatte eine Adsorptionsstärke, die zwischen derjenigen von Tonschiefer und Rutil lag und eine Haftfestigkeit, die geringer als bei Kohle, aber größer als bei Rutil und Tonschiefer war. Aluminium verhielt sich ähnlich dem Quarz.

**Versuche mit intratrachealen Injektionen von Staubsuspensionen.** Zur i.tr. Injektion brauchten wir je 0,5 ml Tyrode-Lösung bzw. destilliertes Wasser mit 20 mg Staub (Quarz und Kohlenstaub). Im übrigen wurde wie bei den Untersuchungen staubfreier Flüssigkeiten verfahren.

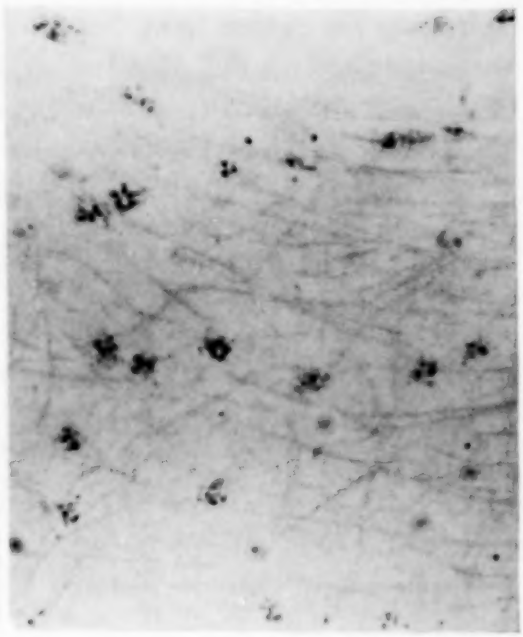
Wir konnten dabei weder kymographisch noch histologisch eindeutige Unterschiede zu der Wirkung der staubfreien Injektionsflüssigkeiten beobachten. Die Wirkung der Stäube war bei diesen Versuchen wegen der nur kleinen injizierten Menge offensichtlich zu gering, um bei unserer Versuchsanordnung feststellbar zu sein.

Bei der Durchsicht der toluidingefärbten Lungenschnitten der mit Wasser oder Tyrode-Lösung bzw. damit hergestellten Staubsuspensionen injizierten Ratten war kein sicherer Unterschied hinsichtlich Verteilung, Zahl und Erscheinungsbild der relativ wenigen unter der Pleura gelegenen und der nur spärlich im Parenchym verstreuten Mastzellen zu finden.

a



b



c

Abb. 5a—c. Rattenmesenterium 5 Std nach Injektion von 1 ml. a Tyrode-Lösung; b NaCl 0,95 %ig; c Dextrose 5,25 %ig. Original-Vergr.: 40mal

**Versuche zur Bedeutung der Isotonie des Suspensionsmediums.** Da das Ergebnis unserer bisher durchgeführten Versuche, ebenso wie das Resultat von Untersuchungen FAWCETTs, annehmen lassen kann, daß

die Isotonie des Mediums den entscheidenden Faktor für das Erhaltenbleiben der Mastzellen darstellt, injizierten wir Ratten i.p. verschiedene Lösungen, die alle isoton, in ihrem Ionengehalt jedoch unterschiedlich waren. Wir benutzten hierzu je 20 ml von Tyrode-Lösung, Ringer-Lösung, NaCl 0,95%ig oder Dextrose 5,25%ig.

Die Versuchsanordnung entsprach sonst der bei den i.p.-Versuchen geschilderten. Abb. 4 gibt eine solchen Versuch wieder. Es zeigte sich, daß dem Abdomen entnommene Tyrode-Lösung keine Darmkontraktion bewirkt. Auch nach Ringer-Lösung ist kein wesentlicher Effekt zu beobachten. Aber schon nach der Einwirkung von NaCl 0,95%ig ist es zu einer Ausschüttung geringer Histaminmengen gekommen, und Dextrose 5,25%ig bewirkt eine Darmkontraktion, die derjenigen nach Injektion destillierten Wassers gleichkommt. Die Zugabe histaminfreier Dextrose-Lösung verursacht keine Kontraktion.

Die histologischen Präparate ließen bei diesen Tieren einen entsprechenden Zustand der Mastzellen vorfinden (Abb. 5). Nach Dextroseeinwirkung waren fast alle Mastzellen wie nach Wirkung von destilliertem Wasser zerstört und die Granula in die Umgebung der Zelle verstreut, während unter NaCl nur ein kleiner Teil der Mastzellen aufgelöst war und bei Tyrode- und Ringer-Lösung keine eindeutige Änderung gegenüber dem Normalbefund zu sehen war.

Nach dem Ausfall dieser Versuche entscheidet also außer der Isotonie auch die Art der sie bedingenden Ionen über das Schicksal der Mastzellen. Weitere Versuche müssen diese Verhältnisse noch genauer klären, insbesondere hinsichtlich der Frage, welche Substanzen zur Auflösung der Zelle und zur Histaminausschüttung durch Zerstörung der Zellmembran führen und welche Stoffe eine Histaminausschüttung bei erhaltener Membran bewirken.

## Besprechung der Ergebnisse

Aus den mitgeteilten Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß bei der parenteralen Beibringung von Stäuben in destilliertem Wasser selbst bei Anwendung kleiner Volumina Mastzellen im Injektionsgebiet zugrunde gehen. Wir konnten in unseren Experimenten nachweisen, daß dabei beträchtliche Mengen von Histamin frei werden. Da aber bekannt ist, daß Mastzellen außer Histamin je nach Tierspecies und Organ außerdem Heparin oder Serotonin oder beides enthalten, muß auch mit deren Freiwerden und mit den bekannten Wirkungen dieser Substanzen, vor allem auf die Gefäße und auf die glatte Muskulatur, gerechnet werden.

Da bisher keinerlei Anhalt dafür vorliegt, daß bei der Inhalation von Stäuben gleichartige Vorgänge ablaufen, erscheint es gerechtfertigt,

für die Nachahmung quasi-physiologischer Verhältnisse im Tierexperiment die Benutzung isotoner Salzlösungen, und zwar am besten von Tyrode- oder Ringer-Lösung zu empfehlen. Denn bei Anwendung von destilliertem Wasser als Suspensionsmedium werden durch die Ausschüttung der aus den zerstörten Mastzellen frei werdenden Amine, zumindest vorübergehend, örtlich Veränderungen eintreten, die vielleicht die Verteilung der Staubpartikel und den Ablauf der akuten Reaktionen der Gewebe modifizieren. Außerdem hat möglicherweise das dann resultierende Fehlen eines Teiles der Mastzellen während eines Zeitraumes von mehreren Wochen einen länger dauernden Einfluß auf die weitere Entwicklung der staubbedingten Veränderungen.

Versuche von SCHILLER, der jüngst nach i.p. Injektion von Stäuben in destilliertem Wasser akut eintretende Kerngrößenveränderungen in der Nebennierenrinde feststellte, lassen daran denken, daß die frei werdenden biogenen Amine über die lokale Wirkung hinaus vielleicht auf humoralem Wege noch andere Organsysteme beeinflussen, die dann ihrerseits den späteren Verlauf der durch den Staub ausgelösten Gewebsreaktionen verändern können.

Der von USPENSKI mitgeteilte langdauernde Anstieg des Histamingehalts auf das Zehnfache in der Lunge von Ratten, die mindestens 6 Tage vorher intratracheal Natriumsilicat in physiologischer Salzlösung erhalten hatten, braucht in diesem Zusammenhang nicht weiter erörtert zu werden, da es sich hierbei offensichtlich nicht um eine akute Wirkung der Injektionsflüssigkeit handelte, sondern um später einsetzende reaktive Veränderungen, die vielleicht durch das Natriumsilicat ausgelöst waren.

## Zusammenfassung

Die intraperitoneale und die intratracheale Injektion von Staubsuspensionen in destilliertem Wasser führt bei der Ratte auch bei Benutzung nur kleiner Injektionsvolumina zur Zerstörung von Mastzellen und zur Ausschüttung von Histamin am Injektionsort. Die Art des Staubes hat keinen Einfluß auf das Ausmaß der Mastzellenveränderungen und auf die Menge des ausgeschütteten Histamins. Nach entsprechender Injektion von Staubsuspensionen in physiologischen Salzlösungen werden solche Veränderungen nicht beobachtet.

Ein Teil des durch Wasserwirkung frei werdenden Histamins wird an die Staubteilchen adsorbiert. Die Stärke der Adsorption hängt von der Teilchengröße des Staubes und von der Staubart ab. Die Haftfestigkeit des Histamins an den Staubpartikeln war bei in vitro-Versuchen sehr unterschiedlich. So war z.B. die Haftfestigkeit an Kohlenstaub auch bei Nachahmung physiologischer Bedingungen wesentlich stärker als an Quarz.

Die Isotonie des Suspensionsmediums ist nicht alleine ausschlaggebend für das Erhaltenbleiben der Mastzellen, denn eine isotone Dextrose-Lösung z. B. schädigt die Mastzellen in gleicher Weise wie destilliertes Wasser.

Nach diesen Befunden sollten in der tierexperimentellen Staublungenforschung die injizierten Staubsuspensionen immer mit physiologischen Salzlösungen, und zwar am besten mit Tyrode- oder Ringer-Lösung hergestellt werden, weil sonst zusätzliche Milieuveränderungen eintreten, die den Ablauf der eigentlichen Staubreationen modifizieren können.

Ich danke Frau Margit Karentz und Fräulein Hanna Wilczek für ihre Mitarbeit bei den tierexperimentellen Untersuchungen und Fräulein Helene Wätjen für ihre Mithilfe bei der histologischen Arbeit.

## Literatur

Antweiler, H.: Histaminausschüttung bei Injektion von Staubsuspensionen in destilliertem Wasser. Naturwiss. **54**, 319/320 (1958). — Arvy, L.: Les labrocytes (Mastzellen). Rev. Hémat. **10**, 55—94 (1955). — Benditt, E. P., R. L. Wong, M. Arase and E. Roeper: 5-hydroxytryptamine in mast cells. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **90**, 303—304 (1955). — Devitt, J. E., W. J. Pirozynski and P. B. Samuels: Mast cell resistance to hormonal influence. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **83**, 335 bis 337 (1953). — Devitt, J. E., P. B. Samuels, W. J. Pirozynski and D. R. Webster: Morphology of tissue mast cells. The frequency of artifacts and the influence of certain biologic agents. Amer. J. Path. **30**, 391—401 (1954). — Fawcett, D. W.: Cytological and pharmacological observations on the release of histamine by mast cells. J. exp. Med. **100**, 217—224, 4 Taf. (1954). — An experimental study of mast cell degranulation and regeneration. Anat. Rec. **121**, 29—52 (1955). — Feldberg, W., and A. N. Smith: Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. **8**, 406—411 (1953). — Fulton, G. P., F. L. Maynard, J. F. Riley and G. B. West: Humoral aspects of tissue mast cells. Physiol. Rev. **37**, 221—232 (1957). — Graham, H. T., O. H. Lowry, N. Wahl and M. K. Priebat: Mast cells as sources of tissue histamine. J. exp. Med. **102**, 307—318 (1955). — Grossberg, A. L., and H. Garcia-Arocha: Histamine liberation in vitro and mode of binding of histamine in tissues. Science **120**, 762—763 (1954). — Higginbothan, R. D., T. F. Dougherty and W. S. S. Jee: Fate of shed mast cell granules. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **92**, 256—261 (1956). — Hill, M.: Secretion of heparin by mast cells. Nature (Lond.) **180**, 654—655 (1957). — Holtz, P.: Über den gegenwärtigen Stand der Serotoninforschung. Dtsch. med. Wschr. **1958**, 681—688. — Janes, J., and J. R. McDonald: Mast cells. Their distribution in various human tissues. Arch. Path. (Chicago) **45**, 622—634, 1 Taf. (1948). — Keller, R.: Tissue mast cells in anaphylactic shock and anaphylactoid reactions. Int. Arch. Allergy **11**, 328—341 (1957). — Keller, R., u. W. Burkard: Die Bedeutung der Gewebemastzellen für die Histaminfreisetzung. Helv. physiol. Acta **14**, 289—298 (1956). — Paff, G. H., and D. D. Mergenthaler: Vacuolation in normal mast cells and in mast cells treated with protamine sulfate. Anat. Rec. **121**, 579—592 (1955). — Riley, J. F.: Pharmacology and functions of the mast cells. Pharmacol. Rev. **7**, 267—277 (1955). — The location of histamine in the body. Ciba Foundation Symposium on Histamine 1956, S. 398—403. — Riley, J. F., and G. B. West: The presence

of histamine in tissue mast cells. J. Physiol. (Lond.) **120**, 528—537, 2 Taf. (1953). — Rüttner, J. R.: Die Gewebsreaktionen auf die Mineralstäube im Peritonealtest an der Maus. In K. W. Jötten (Hrsg.), W. Klosterkötter, (Hrsg.) u. G. Pfefferkorn (Hrsg.), Die Staublungenerkrankungen, Bd. 2. Wiss. Forsch.-Ber. **63**, 106—111, Aussprache 119—125 (1954). — Scheiffarth, F.: Der gegenwärtige Stand der Histaminforschung. Dtsch. med. Wschr. **1958**, 729—732. — Schiller, E.: Karyometrische Untersuchungen über den Einfluß von Gewebestäuben auf die Nebennierenrinde. I. Die akute Wirkung kolloidaler Kieselsäure (Aerosil). Verh. anat. Ges. **55** (im Druck). — Sjoerdsma, A., T. P. Waalkes and H. Weissbach: Serotonin and histamine in mast cells. Science **125**, 1202—1203 (1957). — Smith, D. E., and Y. S. Lewis: Electron microscopy of the tissue mast cell. J. biophys. biochem. Cytol. **3**, 9—14, 2 Taf. (1957). — Uspenskij, V. I.: Dynamik der Änderungen des Histamin- und Histaminasegehaltes in den Lungen und im Blut von Ratten im frühen Stadium der experimentellen Silikose. Arch. Pat. (Moskau) **12**, H. 6, 26—30 (1950). — Webb, R. L.: Peritoneal reactions in the white rat, with especial reference to the mast cells. Amer. J. Anat. **49**, 283—334 (1931/32). — West, G. B.: 5-hydroxytryptamine, tissue mast cells and skin oedema. Int. Arch. Allergy **10**, 257—275 (1957).

Dr. H. Antweiler,
Pharmakologische Abteilung der Silikoseforschung der Rheinpreussen AG
Homberg, Niederrhein

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 620—629 (1959)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Schulemann)

# Zur Genese des durch einfache Chemikalien hervorgerufenen Asthmas*

## Versuche mit p-Phenylendiamin

Von

Hans Friebel und Arno Stein, Bonn

*(Eingegangen am 26. Juli 1958)*

Solange die allergische Genese des Asthmas unbekannt war, wurde Atemnot, die nach der Inhalation von einfachen Chemikalien auftrat, als *Intoxikationsfolge* gedeutet. Nachdem Meltzner das Asthma in den Formenkreis der allergisch bedingten Krankheiten einbezogen hatte (1910), konnten solche Asthmaanfälle auch als *Folgen pulmonaler Anaphylaxie* angesehen werden, und so berichtete erstmals Curschmann 1920 über ein derartiges Asthma, das Ursol-Asthma.

Es trat bei Arbeitern des Kürschnergewerbes auf, die längere Zeit ($^1/_4$—10 Jahre) mit p-Phenylendiamin in Berührung gekommen waren. Nach v. Criegern wurden etwa 30% der Exponierten von diesem Syndrom befallen. Auch andere berichten über zahlreiche Fälle; Mayer und Förster z. B. fanden in der Leipziger Pelzindustrie 61 Arbeiter mit Asthma. Das Asthma der Fellfärber war in den 20er Jahren so häufig, daß es in der klinischen und gewerbehygienischen Literatur den Namen „Ursol-Asthma" erhielt.

Als „Ursol" wird p-Phenylendiamin (Diaminobenzen, Ursol D) bezeichnet, eine farblose, kristallisierende Substanz, die sich an der Luft unter Braunfärbung oxydiert. Sie schmilzt bei 140° C und löst sich bei 38° C leicht in Wasser (10 g/100 ml). Technisch wird die Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd vorgenommen. Hierbei entstehen Acine und Oxacine von schwarzer Farbe. Einzelheiten des Oxydations- und Färbevorganges geben Reiss u. Mitarb. an.

p-Phenylendiamin (PPD) wird nicht ausschließlich in Fellfärbereien, sondern auch in photographischen Anstalten als Feinkornentwickler und in Vulkanisierbetrieben als Beschleuniger verwandt. Als Haarfärbemittel in Friseurbetrieben ist es in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Die Zustandsform, in der oxydiertes PPD in die Atemwege von Fellfärbern gelangt, läßt sich chemisch nicht klar bezeichnen. PPD wird gelöst, mit Wasserstoffsuperoxyd gemischt und während des Oxydationsvorganges in die Felle eingebürstet, bzw. die Felle werden in das Gemisch getaucht. Bei diesem Vorgang können Flüssigkeitsteilchen versprüht und inhaliert werden. Nach dem Färben und Trocknen werden die Felle in Leutertrommeln von überschüssigem Farbstoff befreit, sie werden entstaubt. Dieser Staub dürfte kaum noch unverändertes PPD enthalten,

* Fräulein Trude Schulte danken wir für ihre wertvolle Mitarbeit, den Farbwerken Hoechst für die Überlassung von p-Phenylendiamin und der Tuberkelbakteriensuspension.

Der Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der Versuche.

wahrscheinlich besteht er aus unlöslichem Pigment, Haarstaub und Hautschuppen. Bei den von CURSCHMANN untersuchten Patienten entwickelte sich $^1/_2$—24 Std nach der Inhalation von Ursol-Staub das typische Bild des Bronchialasthmas. CURSCHMANN nahm an, daß es sich hierbei um eine anaphylaktische Reaktion und nicht um eine Intoxikation handle, weil die Anfälle erst nach einer Inkubationszeit und jeweils in Abhängigkeit von der spezifischen Exposition auftraten. Er stützte seine Beweisführung mit *tierexperimentellen* Ergebnissen von GERDON. GERDON und auch R. L. MAYER (1928) konnten bei passiv (mit Patientenserum) sensibilisierten Meerschweinchen den anaphylaktischen Schock auflösen, wenn sie ihnen Chinondiimin (ein Oxydationsprodukt des PPD) intravenös injizierten. GERDON beobachtete bei derartig vorbehandelten Tieren auch anaphylaktoide Reaktionen, wenn er oxydiertes PPD oder den Staub von PPD-gefärbten Fellen subcutan injizierte oder inhalieren ließ. Auch bei aktiv mit Chinondiimin sensibilisierten Meerschweinchen traten nach der intravenösen Injektion von Chinondiimin Schockerscheinungen auf. Es gelang ihm aber nicht, Meerschweinchen mit dem „eigentlichen Farbstoff" (einem Gemisch von unterschiedlichen Oxydationsstufen des PPD) aktiv zu sensibilisieren. Über anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Reinjektion von Chinondiimin berichtete weiterhin MEHL. Sie wurden nur bei intravenös sensibilisierten Tieren beobachtet. Subcutane Sensibilisierung blieb erfolglos. Versuche, Asthmaanfälle durch Inhalation von PPD bei intravenös sensibilisierten Tieren auszulösen, verliefen negativ.

Die Ergebnisse von GERDON und MEHL wurden von BOCK und von K. MEYER nachgeprüft, aber nicht bestätigt. K. MEYER vermochte trotz Kuppelung des PPD an Schweine- oder Menschenserum keine anaphylaktischen Reaktionen auszulösen. BOCK deutete die nach der Reinjektion auftretenden Symptome als Intoxikationserscheinungen. (Über die Toxicität von PPD berichten ausführlich ERDMANN und VAHLEN).

Auch mit anderen Testmethoden, z. B. am isolierten Uterus oder durch intrakardiale Injektion, konnte bei percutan mit PPD sensibilisierten Meerschweinchen eine anaphylaktische Reaktion nicht ausgelöst werden (R. L. MAYER). Nur die Haut von Meerschweinchen wurde bei percutaner oder subcutaner Vorbehandlung fast regelmäßig sensibilisiert.

**So besteht von seiten der tierexperimentellen Forschung bis heute noch keine Klarheit, ob PPD und seine Oxydationsprodukte tatsächlich die ihnen zugesprochene Eigenschaft, anaphylaktische Reaktionen auszulösen, besitzen.**

Auf Grund *klinischer* Beobachtungen halten RITTER, STRAUBE (1 Fall) und VALLERY-RADOT (4 Fälle) das Ursol-Asthma für allergisch bedingt. Die Patienten dieser Autoren reagierten beim Läppchentest positiv. RITTER weist auf gleichzeitig bestehende „nicht unbedeutende Entzündungen" des Pharynx und Larynx hin. Aber GENKIN und OWTSCHINSKI deuten ihre an 31 Ursol-Asthmatikern erhobenen Befunde als chronisch-entzündliche Veränderungen der Atemwege. Das Asthma sei eine sekundäre Folge dieser Veränderungen. Scarifikationsteste verliefen bei ihren Patienten immer negativ. Somit ist auch aus dieser Sicht die anaphylaxieerzeugende Eigenschaft von PPD bzw. seinen Oxydationsprodukten unsicher.

An der antigenen Potenz dieser Stoffe und ihrer Auswirkung auf die Haut besteht nach den überzeugenden tierexperimentellen Untersuchungen von R. L. MAYER und zahlreichen klinischen Berichten kein Zweifel.

**Die nachstehenden Untersuchungen wurden durchgeführt, um den umstrittenen Wirkungsmechanismus von Ursol aufzuklären und gleichzeitig die Kenntnis der pathologischen Vorgänge bei irritativ-toxisch oder allergisch bedingter Atemnot zu fördern.**

## Methoden und Ergebnisse

Tiermaterial und Tierhaltung: Es wurden männliche oder weibliche Meerschweinchen verwandt, die mit einem mittleren Gewicht von 250—300 g in die Versuchsserien eingestellt wurden. Tierhaltung in Freiluftställen. Neben dem jahreszeitlich anfallenden Frischfutter wurden Hafer und Heu gegeben.

Die Sensibilisierung wurde durch subcutane Injektion von entweder 50 mg p-Phenylendiamin-Chlorhydrat (PDC), oxydiertem p-Phenylendiamin (PDO) oder 34 mg destilliertem p-Phenylendiamin (PDD) pro Kilogramm Körpergewicht (Tiere der Gruppen I, II, III) versucht. PDC und PDO wurden als 5%ige, PDD als 3,4%ige Lösung (erwärmt) injiziert. Als Lösungsmittel diente physiologische Kochsalzlösung. Die Herstellung der PDO-Lösung erfolgte nach dem Vorschlag von Curschmann durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd. Es wurden soviele Milliliter 10%iger $H_2O_2$-Lösung zugesetzt, wie die Lösung PDC in Gramm enthielt. Die Mischung blieb 10 min bei Zimmertemperatur stehen und wurde dann injiziert. Die Lösungen wurden von allen Tieren symptomlos vertragen; die Tiere zeigten lediglich an der Injektionsstelle eine braun-schwarze Verfärbung der Cutis und Subcutis; entzündliche Reaktionen fehlten.

Weitere Meerschweinchen erhielten neben 15 mg PDO noch 0,5 ml Freundsches Adjuvant „Difco" (Gruppe IV) oder eigener Herstellung (nach Freund und McDermott) (Gruppe V). Bei ihnen traten an der Injektionsstelle in den folgenden Wochen Abscesse auf, die bei der Mehrzahl der Tiere spontan perforierten. Kontrolltiere wurden ausschließlich mit den Adjuvantien oder mit PDO in entsprechender Dosierung behandelt (Gruppe VI und VII). Auch hier bekamen die mit Adjuvant behandelten Tiere Abscesse. Bei einigen Tieren der Gruppen IV, V und VI wurde die anaphylaktische Reaktionsbereitschaft auch am isolierten Uterus nach Schultz-Dale geprüft.

Die Meerschweinchen der Gruppe VIII wurden mit PPD-Meerschweinchenserumgemischen präpariert. 5%ige Lösungen von PDC und PDO oder eine 3,4%ige Lösung von PDD wurden jeweils mit der doppelten Menge Serum versetzt und

Tabelle 1. *Vorbehandlung der Versuchstiere*

| Gruppe | Tierzahl | Vorbehandlung |
|---|---|---|
| I | 10 | 50 mg/kg PDC subcutan |
| II | 17 | 50 mg/kg PDO subcutan |
| III | 10 | 34 mg/kg PDD subcutan |
| IV | 19 | 15 mg PDO + 0,5 ml Adjuvant Difco intramuskulär |
| V | 19 | 15 mg PDO + 0,5 ml Adjuvant eigener Herstellung intramuskulär |
| VIa | 8 | 0,5 ml Adjuvant Difco intramuskulär |
| VIb | 9 | 0,5 ml Adjuvant eigener Herstellung intramuskulär |
| VII | 17 | 15 mg PDO intramuskulär |
| VIIIa | 9 | 50 mg/kg PDC + Serum subcutan |
| VIIIb | 8 | 50 mg/kg PDO + Serum subcutan |
| VIIIc | 7 | 50 mg/kg PDD + Serum subcutan |
| VIIId | 7 | physiologische Kochsalzlösung + Serum subcutan |
| IX | 5 | 5%ige PDO-Lösung percutan |

nach 30minutigem Stehen bei Zimmertemperatur in der Dosierung von 3 ml/kg Körpergewicht subcutan injiziert. Die Kontrolltiere erhielten die gleiche Dosis einer Mischung von physiologischer Kochsalzlösung und Serum.

Den 5 Meerschweinchen der Gruppe IX wurden in einem orientierenden Versuch 5%ige PDO-Lösung mit einem Watteträger in die Haut eingerieben. Nachdem

bei allen Tieren eine gesteigerte Reizbarkeit der Haut eingetreten war, wurden sie zu Inhalationsversuchen verwandt. Abschließend prüften wir auch hier die Kontraktionsbereitschaft ihrer Uteri.

Zur Provokation von Asthmaanfällen inhalierten die Tiere der Gruppen I, II und III eine 1%ige wäßrige Lösung von PDC, PDO und PDD jeweils 5 min lang und ohne eingeschobene Pause. Die Tiere der Gruppen IV—VII und der Gruppe IX wurden einem 2%igen PDO-Aerosol 15 min lang ausgesetzt, die der Gruppe VIII inhalierten die PPD-Zubereitung, mit der sie präpariert worden waren. Die $p_H$-Werte der Lösungen betrugen PDC 1%ig: 2,1; PDO 1%ig: 2,0; PDO 2%ig: 1,7; PDD 1%ig: 8,8. Bei allen Inhalationsversuchen wurde dem Prüfstoffaerosol ein Wasseraerosol beigemengt, das bei Bedarf gegen das Aerosol einer frisch bereiteten 0,025%igen Aludrinlösung ausgetauscht wurde (Inhalationstechnik nach Friebel und Basold). Die Beurteilung des Verlaufs erfolgte an Hand der Beobachtung der Versuchstiere und ihrer Atemkurven. Wenn es schwierig war, die Art und den Grad der Dyspnoe zu beurteilen, wurde der Entscheid einer erfahrenen, an der Versuchsdurchführung nicht beteiligten Person überlassen.

Bei insgesamt 1091 Inhalationsversuchen gelang es 55mal, asthmaähnliche Atmung hervorzurufen. Das Syndrom trat 3—12 min nach Beginn der Prüfstoff-Inhalation auf. In der Mehrzahl der Fälle war die Atemfrequenz vermindert, die Exspiration erschwert und gegenüber der Normalatmung verlängert. In jedem Falle arbeitete die Bauchmuskulatur verstärkt. An den Flanken war die ruckartige Betätigung der Bauchmuskulatur besonders deutlich zu beobachten. Bei der Inspiration zeigte sich ausgeprägtes Nasenflügeln. Häufig saßen die Tiere mit zurückgelegtem Kopf im Versuchsraum.

Gelegentlich kam es zu Anfällen vermehrter motorischer Unruhe. Die Sekretion der Tränendrüsen war nur geringgradig oder gar nicht vermehrt. Im Respirationstrakt wurde aber offensichtlich verstärkt Schleim produziert, und zwar sowohl im Bereich der oberen Atemwege (Rhinitis) als auch im Bronchialbaum (Rasselgeräusche). Das Nasensekret war bei den ersten Inhalationsversuchen klar und dünnflüssig, nach wiederholten Inhalationen gelb und zähflüssig. Die Atemkurven zeigten im Stadium der Dyspnoe Knickbildungen und rhythmische Unterbrechungen bei sonst regelmäßigem Verlauf, wie man sie beim Histamin- bzw. allergischen Asthma findet. Die Anfälle verliefen meistens leicht, gelegentlich wurde auch mittelschwere Dyspnoe beobachtet. Schwere Anfälle oder Erstickungszustände traten nicht auf. Die Dauer eines Anfalls wurde vorwiegend von der Inhalationsdauer bestimmt (bis zu 60 min). Die Dyspnoe klang 10—60 min nach Beendigung der Inhalation ab. Spätreaktionen sahen wir nicht. In der Regel konnte bei positiv reagierenden Tieren trotz wiederholter Provokationsversuche nur ein Anfall ausgelöst werden. Nur bei wenigen Tieren beobachteten wir zwei oder mehrere Anfälle. Vorübergehend kam es bei 2 Tieren zu einem regelmäßigen Auftreten der Atemnot. Zwischen der Anfallshäufigkeit und der Zahl der vorausgegangenen Provokationen ließen

sich keine Beziehungen herstellen, doch besaßen die ausschließlich oder zusätzlich mit Adjuvant behandelten Meerschweinchen bei ihren ersten Inhalationen eine höhere Anfallsbereitschaft als später. Unabhängig von der Art der Vorbehandlung wurde an einzelnen Tagen eine Häufung von Anfällen beobachtet. Dyspnoische Anfälle traten bei Tieren mit und ohne begleitende Rhinitis auf. Der Grad der Schleimbildung — soweit er an Hand der Rhinitis und Rasselgeräusche beurteilt werden konnte — ließ keine Parallele zur Stärke der Dyspnoe erkennen, denn mit der Zahl der absolvierten Inhalationen nahm zwar bei fast allen Tieren die Schleimsekretion, nicht aber die Häufigkeit und Schwere der Anfälle zu. Wo die Rhitinitis zu einer Behinderung der Atmung führte, bewirkte Abwischen der Nase oder Niesen stets — wenn auch manchmal nur kurzzeitig — eine Normalisierung der Atmung.

Die Vorbehandlung der Tiere wirkte sich folgendermaßen aus:

1. Von den 3 p-Phenylendiaminzubereitungen provozierte PDO die meisten Anfälle.

2. Eine erhöhte Anfallsbereitschaft zeigte sich bei den Tieren, die Freundsches Adjuvant erhalten hatten. Bei einigen von ihnen gelang es, mehrmals Anfälle auszulösen (Tabelle 2, Gruppe IV—VI).

3. Mischungen von PPD mit homologem Serum hatten keine andere Wirkung als einfaches PPD (Tabelle 2, Gruppe VIII).

Wurde einem dyspnoischen Tier Aludrin als Aerosol gegeben (frühestens 20 min nach Beginn des Anfalls), so trat regelmäßig 2—5 min nach der Aludrinapplikation eine deutliche Besserung der Dyspnoe ein. Aber nur bei 10 von 30 Tieren gelang es, selbst bei langdauernder Behandlung, die Dyspnoe völlig zu beseitigen. Bei 2 Tieren kam es auch nach dem Absetzen der Inhalation (PDO) nicht mehr zu einer Normalisierung der Atmung. In den folgenden Tagen entwickelte sich bei ihnen eine Pneumonie, der die Tiere erlagen.

Zur Untersuchung der Uterusreaktionen wurden die Tiere nach Nackenschlag aus der A. carotis entblutet, der Uterus exstirpiert und ein Uterushorn sagittal in 2—3 Segmente von 1,5—2 cm Länge geteilt. Das 2. Horn bzw. die Restsegmente wurden im Kühlschrank aufbewahrt und verwandt, wenn der 1. Versuch kein auswertbares Ergebnis lieferte. Die Uterussegmente wurden auf 3 Organgefäße verteilt, deren Anordnung die gleichzeitige Registrierung der Uterusreaktionen auf einer Kymographionschleife (Umlaufgeschwindigkeit 0,8 mm/min) ermöglichte. Als Badflüssigkeit erwies sich die von BURN angegebene Tyrodelösung mit reduziertem $CaCl_2$-Gehalt als geeignet. Jedes Organgefäß faßte 20 ml der Lösung, die von Luft durchperlt wurde, Temperatur 38° C. Nach einer Verweildauer von 20—30 min in der Tyrodelösung waren die Uterussegmente erschlafft und schrieben eine konstante Basislinie. Schwache Spontankontraktionen, die gelegentlich noch auftraten, blieben in der Regel nach Histaminkontraktionen aus, die zur Prüfung der unspezifischen Kontraktionsbereitschaft den PDO-Gaben vorausgeschickt wurden. Die Histaminkonzentrationen wurden so gewählt, daß keine maximale Kontraktion erfolgte. Die Höchstkonzentration im Bad betrug in der Mehrzahl der

Tabelle 2. *Anzahl der Versuche, Anfallsverlaufsformen und Beeinflußbarkeit der Anfälle durch Aludrin*

| Gruppe | Tierzahl | | Zahl der Inhalationen pro | | Zahl und Verlaufsform der Asthmaanfälle pro Gruppe | | | Asthmaanfälle pro Tier | | | Häufigkeit der Asthmaanfälle in %[2] | Durch Aludrin auflösbar | | Nicht geprüft | Vorbehandlung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Versuchsbeginn | Versuchsende | Gruppe | Tier | ohne | leicht | mittel | 1mal | 2mal | mehrmals | | ja | nein | | |
| I | 10 | 10 | 70 | 7 | 66 | 2 | 2 | 2 | 1 | — | 5,7 | 2 | — | 2 | PDC subcutan |
| II | 10 | 17 | 88 | 6 | 85 | 1 | 2 | 1 | 1 | — | 3,4 | 2 | — | 1 | PDO subcutan |
| III | 10 | 10 | 50 | 5 | 50 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | PDD subcutan |
| IV | 19 | 16 | 178 | 10 | 165 | 12 | 1 | 2 | 3 | 1 (5)[1] | 7,3 | 5 | 4 | 4 | PDO + Adjuvant Difco |
| V | 19 | 17 | 162 | 9 | 149 | 6 | 7 | 5 | 4 | — | 8,0 | 6 | 2 | 5 | PDO + Adjuvant eigener Herstellung |
| VIa | 8 | 7 | 59 | 8 | 51 | 8 | — | 2 | 2 | 1 (4) | 13,6 | 3 | 3 | 2 | Adjuvant Difco |
| VIb | 9 | 9 | 81 | 9 | 76 | 5 | — | 2 | — | 1 (3) | 6,2 | — | 1 | 4 | Adjuvant eigener Herstellung |
| VII | 17 | 17 | 153 | 9 | 149 | 3 | 1 | 4 | — | — | 2,6 | 2 | — | 2 | PDO |
| VIIIa | 9 | 9 | 35 | 5 | 35 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | PDC + Serum |
| VIIIb | 8 | 7 | 41 | 6 | 38 | — | 3 | 1 | 1 | — | 7,3 | 3 | — | — | PDO + Serum |
| VIIIc | 7 | 6 | 34 | 5 | 34 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | PDD + Serum |
| VIIId | 7 | 7 | 35 | 5 | 35 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | CaCl + Serum |
| IX | 5 | 5 | 105 | 21 | 103 | — | 2 | 2 | — | — | 1,5 | 1 | — | 1 | PDO percutan |

[1] Die Zahl in der Klammer gibt an, wie oft das Tier mit Anfällen reagierte.
[2] der in Spalte 4 angegebenen Zahl der Anfälle.

Fälle 5mal $10^{-8}$ g/ml. Üblicherweise wurde PDO erstmals nach 2 Histaminkontraktionen (im Abstand von 5 min) dem Bad zugesetzt. Die PDO-Lösungen wurden für jeden Versuch frisch bereitet, die Konzentrationen im Bad betrugen $10^{-5}$, 5mal $10^{-5}$ und $10^{-4}$ g/ml. Anschließend wurde die Histaminempfindlichkeit wieder kontrolliert. Besaß ein Uterussegment dann noch ein gutes Reaktionsvermögen, so wurde die PDO-Behandlung wiederholt und dieses Verfahren bis zur Erschöpfung des Uterus fortgesetzt. Das Auswaschen von Histamin erfolgte auf dem Höhepunkt der Kontraktion; PDO wurde stets 1,5 min nach der Zugabe der Lösung ausgewaschen. Kontraktionen, die nach PDO auftraten, wurden als positiv bewertet, wenn wenigstens 2 der 3 gleichzeitig behandelten Uterussegmente reagierten. Uteri nichtvorbehandelter Tiere wurden zum Vergleich herangezogen.

Die Uteri von 16 Kontrolltieren kontrahierten sich bei einer PDO-Konzentration von $10^{-5}$ und $5 \times 10^{-5}$ g/ml nicht. Die Konzentration $10^{-4}$ g/ml brachte die Uterusstückchen von 4 Tieren zur Kontraktion. Von den Uteri der vorbehandelten Tiere der Gruppen IV—VI und IX kontrahierten sich mehrere schon bei der Badkonzentration $5 \times 10^{-5}$ bzw. $10^{-5}$. Eine Parallelität zwischen der Empfindlichkeit der Uteri und der des Respirationstraktes bestand aber nicht. Asthmaanfälle waren sowohl bei Tieren aufgetreten, deren Uteri sich schon bei PDO-Konzentrationen von $10^{-5}$ bzw. $5 \times 10^{-5}$ g/ml kontrahierten, als auch bei denen, deren Uteri erst auf eine höhere PDO-Konzentration reagierten. Desgleichen bestand keine Parallelität zwischen der Reizbarkeit der Haut percutan behandelter Tiere und ihrer Uterusempfindlichkeit (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Schultz-Dalescher Versuch und Asthmabereitschaft*

| Tierzahl | Ergebnisse | | Positive Ergebnisse in Abhängigkeit von der PDO-Konzentration (g/ml) | | | Gruppe, Vorbehandlung |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | positiv | negativ | $10^{-5}$ | $5 \times 10^{-5}$ | $10^{-4}$ | |
| 16 | 8 | 8 | 1 (—)[1] | 1 (—) | 6 (2) | IV PDO + Adjuvant Difco |
| 12 | 6 | 6 | 1 (1) | 2 (1) | 3 (—) | V PDO + Adjuvant eigener Herstellung |
| 5 | 4 | 1 | 1 (—) | 2 (—) | 1 (—) | VI Kontrollen Adjuvant |
| 5 | 5 | — | — | 3 (1) | 2 (1) | IX PDO percutan |
| 16 | 4 | 12 | — | — | 4 | Kontrollen, unbehandelt |

[1] Die Zahl in der Klammer gibt die Anzahl der Tiere an, die bei den Inhalationsversuchen mit Dyspnoe reagiert hatten.

Durch mehrmaligen Zusatz von PDO zum Bad konnte keine Abnahme bzw. völlige Beseitigung der PDO-Empfindlichkeit hervorgerufen werden. Demgegenüber kam es bei Kontrolltieren, die gegen Hühnereiklar sensibilisiert worden waren, erwartungsgemäß nach 2- oder 3maligem Antigenzusatz zu der regelrechten durch Antikörperabsättigung bedingten Desensibilisierung.

## Besprechung der Ergebnisse

Das Resultat der eigenen Versuche bestätigt die Ansicht derer, die den Vorstellungen von CURSCHMANN und seinen Mitarbeitern GERDON und MEHL kritisch gegenüberstehen. Bei unseren Versuchen war die Dyspnoe oft eine unmittelbare Folge akuter Reizung der Atemwege. Sie war toxisch bedingt.

Hierfür sprechen:

1. Mit Anfällen von Atemnot reagierten nicht nur Meerschweinchen, die parenteral mit PPD vorbehandelt worden waren. Auch unbehandelte Kontrolltiere, bei denen eine gegen PPD gerichtete Sensibilisierung ausgeschlossen war, bekamen Asthmaanfälle.

2. 80% von Meerschweinchen mit sicherem allergischem Asthma (mit Hühnereiweiß sensibilisierte Tiere) verlieren während der Inhalation einer m/32000 Lösung von Aludrin die Dyspnoe (FRIEBEL). Bei den hier beschriebenen Versuchen wirkte Aludrin weniger zuverlässig. Selbst, wenn es in 10facher Konzentration inhaliert wurde, verloren nur etwa 60% der mit Atemnot reagierenden Tiere ihre Dyspnoe.

3. Uteri von Asthmameerschweinchen, die mit Hühnereiweiß sensibilisiert worden waren, reagierten im Schultz-Daleschen Versuch ausnahmslos positiv. Die Uteri von PPD-behandelten Tieren, die ein- oder mehrmals Anfälle von Atemnot gehabt hatten, besaßen nicht immer eine erhöhte Reizbarkeit. Selbst bei den „Überempfindlichkeiten" blieb zweifelhaft, ob die Natur der erhöhten Reizbarkeit allergisch bedingt war, denn die Sensibilität ließ sich durch wiederholten PPD-Zusatz zum Bad nicht in gleicher Weise herabsetzen oder auslöschen, wie man z. B. eine allergische Eiweißüberempfindlichkeit durch Absättigen der Antikörper beseitigen kann.

Die im Experiment erzeugte toxische Reizung der Atemwege entstand unter Bedingungen, die mit denen der gewerblichen Verwendung von PPD vergleichbar sind. Wir verwandten 1%ige bzw. 2%ige ungepufferte Farbstofflösungen, die in ihrer Zusammensetzung weitgehend den 2,5%igen Ursol-Lösungen entsprachen, mit denen man nach GERDON Felle färbt. Wir ließen die Lösungen als Aerosol inhalieren; bei der technischen Verwendung werden sie in die Felle gebürstet, wobei sicherlich feine Tröpfchen versprüht und inhaliert werden. Auch zur Allergiediagnostik beim Menschen wurden PPD-Lösungen derselben Konzentration verwendet, wie wir sie beim Tier angewandt haben (STRAUBE). Unsere Versuchstiere sind demnach nicht ungewöhnlichen Bedingungen ausgesetzt worden.

Ob neben der toxischen Reizung der Atemwege durch PPD gelegentlich auch Anaphylaxie als Ursache der Atemnot in Frage kommt, kann weder positiv noch negativ beantwortet werden. Eindeutige Hinweise auf eine anaphylaktische Genese von Anfällen wurden nicht erhalten, obwohl nicht nur mehrere Arten der parenteralen Sensibilisierung erprobt wurden, sondern auch die Gelegenheit zur unmittelbaren Sensibilisierung der Atemwege bei den wiederholten Inhalationen von PPD bestand. Darüber hinaus ergaben auch orientierende histologische Untersuchungen der Lungen keine verwertbaren Anhaltspunkte für eine PPD-Allergie. Auf Präcipitinreaktionen wurde verzichtet, weil PPD mit dem Bluteiweiß in unspezifischer Weise reagiert (R. L. MAYER).

Über die engere Frage nach den pathologischen Vorgängen beim „Ursol-Asthma" hinaus interessiert uns in einem breiteren Sinne die

Pathophysiologie des durch einfache Chemikalien verursachten Asthmas. Sie wurde von Friebel und Lüchtrath schon bei der Untersuchung des „Desmodur-Asthmas" studiert. Vergleicht man das Ursol-Asthma mit dem durch Toluylendiisocyanat hervorgerufenen Asthma, so zeigt sich, daß beide Asthmaformen, vom Kliniker bzw. Gutachter häufig als „allergisch" bezeichnet, durch den Tierversuch als primär toxisch bedingt ausgewiesen wurden. Der pathologische Mechanismus aber, der die Atemnot bewirkt, ist sehr verschiedenartig. Beim Ursol-Asthma behindern funktionelle Störungen den Atemwechsel, beim „Desmodur-Asthma" treten zusätzlich morphologische Einengungen der Atemwege auf. Die Beispiele zeigen, daß es im Tierversuch gelingt, allergische von toxisch bedingten Asthmaformen abzugrenzen und innerhalb dieser Gruppe wichtige Hinweise auf die Art der Störungen zu erhalten, die zur Atemnot führen. Wir hoffen, daß sich derartige Beiträge für die entsprechenden klinischen Fragestellungen fruchtbar auswirken, da nach Ansicht von Gronemeyer gerade hier differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten.

Ein interessanter Nebenbefund wurde durch die Vorbehandlung mehrerer Tiergruppen mit Freundschem Adjuvant erhalten. Dieses Gemisch von abgetöteten Tuberkelbakterien, hochmolekularen Alkoholen und Paraffinkohlenwasserstoffen wurde von Freund verwandt, um die allergische Sensibilisierung von Versuchstieren zu erleichtern und zu verstärken. Nach Ansicht von White u. Mitarb. bewirkt es anscheinend eine Aktivierung der antikörpererzeugenden Zellen. Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß Freundsches Adjuvant anscheinend auch andere als antikörpererzeugende Zellarten in den Zustand erhöhter Reizbarkeit versetzt, z. B. Bronchialmuskelzellen oder ihre zugehörigen Nervenzellen. Offenbar wird der Organismus befähigt, leichter und heftiger als zuvor jeder Art der Reizung mit einer *sofort* einsetzenden Abwehrreaktion, z. B. Bronchospasmus, zu begegnen. Weitere Untersuchungen sollen klären, ob zwischen der Belastung mit Freundschem-Adjuvant und der erhöhten Reizbarkeit bakteriell infizierter Individuen Parallelen bestehen.

**Summary**

The mechanism of the action of p-phenylendiamin and its oxydation-products on the respiratory system of guinea pigs is studied. We tried to induce active allergic sensibilization by parenteral injection and by repeated inhalation of the testsubstances. Inhalation of p-phenylendiamin induced attacks of dyspnoea not only in prepared animals but also in control animals. The attacks are mainly caused by toxic irritation of the respiratory system. The possibility of allergic-anaphylactic mechanism involved in "Ursol"-asthma could not be excluded, but we found no evidence to support this hypothesis.

## Literatur

Bock, G.: Gibt es eine Ursolanaphylaxie? Münch. med. Wschr. **1929**, 915. — Burn, J. H.: Biological standartization. London 1950. — Criegern, v.: Über eine gewerbliche Vergiftung, beobachtet bei der Rauchwarenfärbung mit p-Phenylendiamin, welche unter dem Bilde eines Bronchialasthmas verläuft. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **20**, 457 (1902). — Curschmann, H.: Klinisches und Experimentelles zum anaphylaktischen Asthma der Fellfärber. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **32**, 250 (1920). — Erdmann, E., u. E. Vahlen: Über die Wirkungen des p-Phenylendiamins und Chinondiimins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **53**, 401 (1905). — Freund, J., and K. McDermott: Sensitization to horse serum by means of adjuvants. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **49**, 548 (1942). — Friebel, H.: Histamin und anaphylaktischer Schock. Stuttgart 1953. — Friebel, H., u. H. Lüchtrath: Zur Wirkung von Toluylendiisocyanat (Desmodur T) auf die Atemwege. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **227**, 93 (1955). — Genkin, S., u. M. Owtschinski: Zur Frage der Pathogenese des sog. nannten Ursol-Bronchialasthmas. Münch. med. Wschr. **1929**, 916. — Gerdon, C.: Beobachtungen und Untersuchungen über das anaphylaktische Bronchialasthma infolge von p-Phenylendiamin-Farbstoffen. Zbl. Gew.-Hyg. **8**, 183, 188 (1920). — Gronemeyer, W.: Das gewerbliche Asthma. Dtsch. med. Wschr. **1958**, 30, 33. — Mayer, R. L.: Über die Hautempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Klin. Wschr. **1928**, 1958. — Die Ursolidiosynkrasie des Meerschweinchens. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **163**, 223 (1931). — Mayer, R. L., u. M. Förster: Ursolschäden in der Rauchwarenindustrie. Zbl. Gew.-Hyg. **6**, 171 (1929). — Mehl, O.: Experimentelle Untersuchungen über die Calciumbehandlung des Ursolasthmas. Zbl. Gew.-Hyg. **9**, 98, 110 (1921). — Meltzner, S. J.: Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. J. Amer. med. Ass. **55**, 1021 (1910). Zit. nach Abderhalden, R., Grundriß der Allergie. Basel 1950. — Meyer, K.: Versuche über die anaphylaktische Wirkung kristalloider Substanzen. II. Über Ursolanaphylaxie. Biochem. Z. **166**, 202 (1925). — Reiss, F., M. Gahwyler and B. Lustig: Sensivity to hair dyes. J. Allergy **28**, 134 (1957). — Ritter: Einige weitere Mitteilungen über Ursol-Schädigungen bei Fellfärbern. Münch. med. Wschr. **1921**, 333. — Straube, G.: Zur Frage der allergischen Natur des Ursolasthmas. Münch. med. Wschr. **1932**, 745. — Vallery-Radot, P., et P. Blamoutier: Quatre cents d'asthme bronchique allergique. Presse méd. **1951**, 1697. — White, R. G., A. H. Coons and J. M. Connolly: Studies of antibody production. IV. The role of a wax fraction of mycobacterium tuberculosis in adjuvant emulsion on the production of antibody to egg albumin. J. exp. Med. **102**, 83 (1955).

Prof. Dr. med. H. Friebel,
Pharmakologisches Institut der Universität, Bonn, Reuterstraße 2b

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 630—643 (1959)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten in Bratislava, ČSR
(Direktor: Dr. I. Klu ík)

# Über die Selbstreinigung der Lunge von Staub und ihre Bestimmung im Tierversuch

Von

J. Ferin und V. Úlehlová, Bratislava

*(Eingegangen am 12. August 1958)*

Die vom lebendigen Organismus eingeatmete Luft kann beträchtlich verändert und verunreinigt sein. Verschiedenen Veränderungen der eingeatmeten Luft tritt der Organismus mit Hilfe von Abwehrmechanismen entgegen, deren Wirksamkeit jedoch nicht gegenüber allen die eingeatmete Luft verändernden Faktoren gleich ist. Am wirksamsten ist die Abwehr gegenüber denjenigen Faktoren, die unter natürlichen Bedingungen schon längst in der Atmosphäre vorhanden sind und denen entsprechend sich im Verlauf der Phylogenese Abwehrmechanismen entwickeln konnten. Zu diesen Faktoren gehören z. B. Änderungen der Feuchtigkeit und der Wärme der Luft und auch Verunreinigungen der Atmosphäre durch Staub. Die Abwehr des Organismus gegenüber festen verunreinigenden Beimengungen der eingeatmeten Luft wird im Begriff der Selbstreinigung der Lunge mitumfaßt. Von der hohen Selbstreinigungsfähigkeit der Lunge gibt uns folgende Erwägung eine Vorstellung: Rechnen wir bei einem Bergmann mit einem Atmungsvolumen von 16 Liter pro Minute, so beträgt die eingeatmete Luftmenge während einer $7^1/_2$stündigen Arbeitsschicht 7,2 $m^3$. Bei einer Verunreinigung von 75 mg Staub pro Kubikmeter atmet der Bergmann täglich 540 mg Staub ein, während eines Jahres also 162 g und während 35 Arbeitsjahren etwa 5,7 kg. Im Durchschnitt enthält jedoch die Lunge eines Bergmanns nach 35jähriger Arbeit nur 35 g Staub (King, Maguire, Nagelschmidt 1956).

Die Selbstreinigung der Lunge umfaßt eine Reihe von Vorgängen. Ein beträchtlicher Teil des Staubes wird beim Einatmen in der Nase und in den oberen Atmungswegen aufgefangen. Die anatomische Anordnung der Bronchien und deren Verzweigung verursachen die Festsetzung weiterer Staubpartikel und auch von den Partikeln, die bis in die Alveolen gelangen, wird ein Teil wieder ausgeatmet.

Die Staubteilchen, die in den Lungenalveolen verblieben sind, unterliegen, wenn sie in diesem Milieu überhaupt nicht oder nur wenig lösbar sind, einem doppelten Schicksal: entweder gelangen sie in das Interstitium der Lunge oder sie werden auf bronchialem Weg entfernt. In das Interstitium gelangen nur diejenigen Partikel, die in den Alveolen

nicht phagocytiert worden waren (MOTTURA 1952, SCHILLER 1956). Die Staubpartikel passieren die Zellzwischenräume, die nach v. HAYEK (1953) unter gewissen Umständen eine solche anatomische Struktur aufweisen, die den Durchgang besonders erleichtert. Nach dem Durchgang ins Interstitium mobilisieren jene Staubteilchen selbstverständlich die Phagocyten und rufen die sonstigen allgemein bekannten Veränderungen in den Lymphwegen und in der ganzen Struktur hervor. Sie sind praktisch aus dem Prozeß der Selbstreinigung der Lunge ausgeschlossen.

Staubteilchen, die in den Alveolen der Lunge phagocytiert worden waren, gelangen in die Bronchien zurück, wo sie durch das Flimmerepithel der Bronchialschleimhaut oral abgeführt werden. Wie die Staubzellen aus dem Alveolum über den Bronchiolus respiratorius, der kein Ciliarepithel hat, bis zu den ersten Ciliarzellen gelangen, ist bisher noch nicht geklärt. In Frage kommen Aufsaugen, die Bewegung des Schleims aus den Alveolen in die Bronchien und die Eigenbewegung der Staubzellen. Aus den Lungen werden die Staubzellen durch Expektoration aus dem Organismus hinausbefördert oder gelangen durch Schlucken in den Magen-Darmtrakt.

Obwohl wir viele Bestandteile des Selbstreinigungsmechanismus kennen, sind uns die Gesetzmäßigkeiten, die Art und Weise und die Lenkung dieses Prozesses bisher jedoch nicht näher bekannt. Wir vermögen heute noch nicht zu sagen, ob die Selbstreinigung bei irgendeinem Menschen normal verläuft oder ob eine Störung eingetreten ist, und haben bisher auch keine Methoden für die Untersuchung der Selbstreinigung am Menschen. Auch bei der Erforschung der Pneumokoniosen wird dieser Problematik erst in letzter Zeit Aufmerksamkeit geschenkt. Bei uns hat in jüngster Zeit KADLEC (1957) die Bedeutung der Selbstreinigungsfähigkeit der Lunge betont und sieht in ihr den größten und bisher einzigen physiologischen Schutz des Organismus vor Entstehung von Stauberkrankungen der Lunge.

ANTWEILER (1958) stellte fest, daß in der Trachea die Schnelligkeit der Beförderung durch das Flimmerepithel ohne Rücksicht auf Gewicht, Größe und Gestalt der Staubpartikel 1,8 cm/min beträgt. Acetylcholin, Adrenalin und Arterenol hatten keinen Einfluß auf die Schnelligkeit der Beförderung, Atropin verlangsamte sie bis auf ein Fünftel der Norm, was auf die ernöhte Viscosität des Schleims zurückzuführen ist. CEMBER, HATCH, WATSON, GRUCCI (1954) stellten die Eliminationskurve des radioaktiven $BaSO_4$ fest. Aus dem Verlauf dieser Kurve schließen sie, daß an der Elimination zwei Mechanismen beteiligt seien. Der erste besteht in der direkten Beförderung des Staubes, der in den Bronchien verblieben ist, durch das Ciliarepithel und ist nach einmaliger intratrachealer Applikation im Verlauf von 6 Std beendet. Der zweite Mechanismus besteht in der Phagocytose, d. h. in der Ausscheidung des in den tiefen Teilen der Lunge abgelagerten Staubes, der 40% des verabreichten Staubes darstellt. Die Ausscheidungshalbzeit ist etwa 3 Tage. Die Angaben über die Schnelligkeit der Ausscheidung des in der Lunge zurückgehaltenen Staubes widersprechen jedoch einander. Neben kurzen Eliminations-

halbzeiten finden wir auch Angaben über eine Halbzeit von 120 Tagen (Cember, Watson, Grucci 1957).

Mit einer Methode der chemischen Feststellung von Quarz bei Ratten verfolgten die Ausscheidung von Staub Harrison, King, Dale, Sichel (1952), Stacy, King (1954) und Nagelschmidt, Nelson, King, Attygale, Yogathan (1957). In der letztgenannten Arbeit wurde festgestellt, daß nach einer einmaligen Applikation von 50 mg Staub nach 3 Monaten in der Lunge 60% der verabreichten Menge verblieben sind, was sich weiter nicht änderte. Gravimetrisch wurde eine ähnliche Ausscheidung von Quarz, Korund, Anthrazit und bituminöser Kohle ohne Beziehung zur fibrogenen Aktivität, auf radioaktivem Wege eine schnelle Ausscheidung von Tantalcarbid (TaC) und eine sehr langsame Ausscheidung von Scandiumoxyd ($Sc_2O_3$) festgestellt.

Aus dem Angeführten ergibt sich für den pneumokoniotischen Staub, daß Staub gleicher Größe ohne Rücksicht auf die fibrogene Aktivität ungefähr in gleicher Weise im Verlauf mehrerer Tage eliminiert wird, während anderer, radioaktiver Staub meistens schneller ausgeschieden wurde. Der Unterschied in der Schnelligkeit der Ausscheidung von radioaktivem und von pneumokoniotischem Staub mag wohl daher rühren, daß es bei um vier Ordnungen größeren Mengen, wie sie im zweiten Fall verwendet worden waren, zur Beeinflussung der Selbstreinigungsfunktion gekommen ist.

Es bestehen auch Bestrebungen, die Eliminierung von $SiO_2$ durch seine Auflösung und den Übergang in den Blutkreislauf mit nachfolgender Ausscheidung auf dem Harnweg zu beschleunigen (z. B. Koževnikova 1957).

Wir sind bei unserer Arbeit davon ausgegangen, daß es am wichtigsten ist, die Elimination in der Zeit gleich nach Einatmung des Staubes zu untersuchen. Der Staub, der bis ins Interstitium gelangt ist, kann, wie erwähnt, wirksam nicht ausgeschieden werden. Zunächst untersuchten wir die Elimination von Quarzstaub unter physiologischen Bedingungen.

### Die Methode der intratrachealen Injektion einer Staubsuspension

Für das Testen des Einflusses des untersuchten Staubes auf lebendes Gewebe werden in der experimentellen Forschung verschiedene Methoden angewendet. Unter den Methoden in vivo kommen in Frage die intraperitoneale, intravenöse, intramesentereale, intratracheale und subcutane Einbringung des Staubes in den Organismus des Tieres und die Einbringung in die vordere Augenkammer. Die durch den Staub hervorgerufenen Änderungen wurden in der großen Mehrzahl der Fälle nur qualitativ gewertet. Erst in den letzten Jahren kamen Bemühungen um eine quantitative Bewertung dieser Veränderungen auf, indem z. B. eine Klassifizierung der histologischen Veränderungen bei Ratten bis zu fünf Stufen ausgearbeitet wurde (Belt und King 1945), oder indem man die Menge des Kollagens in den silikotischen Lungen von Ratten

genauer biochemisch feststellte (Stacy, King 1954, Chvapil 1956). Bei solchen Anforderungen mußten die Methoden der Verabreichung von Staub in den Organismus auch unter quantitativen Gesichtspunkten überprüft werden.

Bei der quantitativen Untersuchung der Selbstreinigung der Lunge erscheint die Methode der intratrachealen Verabreichung einer Staubsuspension vorteilhaft. Sie wurde von Kettle und Hilton eingeführt (1932) und von vielen Forschern angewendet. Mit der chemischen Feststellung der Menge von $SiO_2$ nach der intratrachealen Injektion befaßten sich unter dem Gesichtspunkt der Kontrolle jener Methode Grandjean, Turrian, Nicod (1956). Sie verglichen die Möglichkeit einer quantitativen Auswertung der intraperitonealen, intratrachealen und der von ihnen entwickelten intramesenterialen Methode. In ihrer Arbeit führen sie an, daß sie nach einer intratrachealen Injektion von 50 mg Quarz in den Lungen der Versuchsratten nach 5 min nur 19,5 mg und nach 24 Std 18,2 mg Staub feststellten, wobei die Größe der Staubpartikel bis zu 3 $\mu$ betrug; die Tiere hätten also augenblicklich nach der Injektion mehr als die Hälfte der injizierten Staubmenge ausgeschieden. Diese Angaben stimmen nicht mit den Angaben von Stacy und King (1954) und auch mit denen von Nagelschmidt, Nelson und King, Attygale und Yoganathan (1957) überein. Nach den letzteren dauert es bis zu 100 Tagen, bevor 40% der verabreichten 50 mg Staub ausgeschieden werden, wobei die Partikel bis zu 1,5 $\mu$ groß sind.

Wir selbst wollten die Möglichkeit einer Beeinflussung der Ausscheidung von Staub aus der Lunge untersuchen. Da wir uns auf quantitative Untersuchungen stützen wollten, mußten wir, um die angeführten Widersprüche zu klären, die Methode der intratrachealen Injektion einer Staubsuspension überprüfen, die wir anzuwenden beabsichtigten.

## Methodik

Zubereitung der Staubsuspension: Aus fein zermahlenem Glasersand bereiteten wir durch Sedimentation eine Fraktion der Partikel von einer Größe bis zu 1,5 $\mu$ zu. Durch mikroskopische Kontrolle (Zeiss $7 \times 90$ HI) wurde die folgende Verteilung festgestellt:

| | Größe der Partikel in $\mu$ | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | unter 1,33 | 1,34—1,99 | 2,00—2,66 | 2,67—3,32 | 3,33—3,99 |
| Prozent der Partikeln | 63,0 | 30,0 | 4,7 | 1,3 | 1,0 |

In einem Phillips-Becher vom Inhalt 50 ml wogen wir 1,5 mg Staub. Nach der Sterilisierung fügten wir zu dem Staub 20 ml steriles destilliertes Wasser hinzu; den Grund für dieses Verhältnis von Staub und Wasser (75 mg/ml) führen wir weiter unten aus. Mit einem elektrischen Mischer wurde unter hohen Touren der Staub während der ganzen Arbeit ständig gemischt. Die Suspension wurde während

der ganzen Operation auf ungefähr 37°C erhalten. Aus einem Gefäß wurden nur 12 ml Suspension (10 × 1,2) verwendet.

Die intratracheale Injektion wurde mit einer Insulinglasspritze von 2 ml und einer Serumnadel Nr. 2 unmittelbar in die Trachea vorgenommen, nachdem diese operativ herauspräpariert worden war. Die Tiere befanden sich unter einer leichten Äthernarkose. In die Spritze zogen wir mit einer längeren Nadel aus dem Phillips-Becher 1,2 ml Suspension auf, da 0,2 ml in der Spritze und der Nadel verbleiben. Die Spritze wurde auf die Nadel aufgesetzt, die in die Trachea eingeführt worden war. Während der eigentlichen Injektion und weiterer etwa 5 min wurden die Ratten in senkrechter Lage gehalten. Bei fehlerhaft durchgeführter Injektion, Regurgitation u. ä. wurden die betreffenden Tiere von weiteren Versuchen aus geschlossen; diese Fälle betrugen etwa 10%. Die postoperative Sterblichkeit konnte vernachlässigt werden.

Zur Feststellung des Siliciumoxydes im biologischen Material (Tydlitát 1952) werden hauptsächlich zwei Arten von Methoden verwendet:

1. gravimetrische Methoden,
2. colorimetrische Methoden.

ad 1. Die gravimetrischen Methoden isolieren die Verbindungen von Si als dehydriertes $SiO_2$ oder als $Me_4H_4[Si(Mo_2O_7)_4]$. Me bedeutet eine organische Base, die Stickstoff als Pyridin, Pyramidon, Urotropin u. ä. enthält.

ad 2. Die colorimetrischen Feststellungen überführen Si auf farbige Verbindungen wie $H_3[Si(Mo_2O_7)_6]$ mit gelber Verfärbung, auf Silikomolybden-Blau u. ä.

Jüngst wurde auch die Spektralanalyse zur Feststellung von Si in biologischem Material verwendet.

Da es sich uns um die Feststellung von Milligramm-Mengen von $SiO_2$ handelte und aus Betriebsgründen wählten wir die gravimetrische Methode (J lek, Kot'a 1956).

Nach Mineralisierung der ganzen Lunge durch konzentrierte Salpetersäure wird Kieselsäure, $SiO_2 \cdot nH_2O$ als unlösliches Gel durch Ansäuerung mit einer mineralischen Säure ausgeschieden. Nach zweimaligem Verdampfen mittels infraroten Strahlern wird $SiO_2$ mit einem aschelosen Papierfilter (Schleicher und Schüll — weißer Streifen) abfiltriert. Der Papierfilter mit dem Niederschlag wird in einem Platintiegelchen verbrannt. Nach dem Ausglühen werden konzentrierte Fluorwasserstoffsäure und ein paar Tropfen Schwefelsäure hinzugefügt. Der Inhalt wird verdampft und verraucht. Die Fluorwasserstoffsäure reagiert mit Siliciumoxyd nach der Gleichung $SiO_2 + 4\,HP = SiF_4 + 2\,H_2O$. Beim Verdampfen fließt das entstandene gasförmige $SiF_4$ zusammen mit dem Überschuß des Fluorwasserstoffes ab. Der Unterschied im Gewicht des Tiegelchens vor und nach dem Verdampfen gibt uns das Gewicht des $SiO_2$ an. Die Genauigkeit der Methode bei verschiedenen Mengen des untersuchten Musters charakterisiert die Tabelle 1. In unserem Falle verwendeten wir Mengen von 20—50 mg. In dieser Spanne liegt die Genauigkeit der Methode um 5%, was wir als hinreichend ansahen.

Tabelle 1. *Fehler der Methode zur Feststellung von $SiO_2$ in der Lunge der Ratten*
(Der angewendete Staub enthielt 97,6% $SiO_2$)

| Gewogene Menge | | Gewonnene Menge | | Fehler | Zahl der Bestimmungen |
|---|---|---|---|---|---|
| Staub mg | $SiO_2$ mg | mg | % | % | |
| 500,0 | 488,0 | 486,1 | 99,6 | −0,4 | 2 |
| 200,0 | 195,2 | 196,0 | 100,4 | +0,4 | 4 |
| 100,0 | 97,6 | 99,2 | 101,6 | +1,6 | 4 |
| 25,0 | 24,4 | 25,1 | 102,8 | +2,8 | 4 |
| 10,0 | 9,7 | 10,1 | 104,1 | +4,1 | 4 |

Weiter haben wir die Genauigkeit des Mischens der Staub„suspension" im Wasser und des ganzen Verfahrens des Injizierens so überprüft, daß wir aus der

Spritze die Suspension in eine Eprouvette spritzten und die Menge des Staubes feststellten. Nach der Verdünnung (1,5 g Staub + 20 ml $H_2O$) sollten in 1 ml 75 mg Staub sein — wir fanden im Durchschnitt 70 mg.

Wir führen die Ergebnisse eines Versuches an: 65,45 mg, 67,50 mg, 67,55 mg, 69,55 mg, 71,65 mg, 75,26 mg.

Nach Erwägung aller mit der Erzielung einer Staubsuspension im Wasser verknüpften Schwierigkeiten haben wir uns mit dieser Genauigkeit begnügt.

Im weiteren Verlauf haben wir dann unmittelbar nach der Injektion des Staubes die Versuchsratten getötet und die Menge von $SiO_2$ in den Lungen festgestellt. Es wurden 5 Versuche durchgeführt (vgl. Tabelle 2). Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wiesen die Durchschnittswerte der einzelnen Versuche nur geringe Unterschiede auf. Der Gesamtdurchschnitt aus 22 Feststellungen beträgt $47{,}45 \pm 1{,}64$; dieser mittlere Fehler des Mittelwertes weist auf gute Reproduzierbarkeit hin, falls alle Bedingungen des Versuches eingehalten werden.

Tabelle 2. *Unmittelbar nach der intratrachealen Injektion in der Lunge der Versuchsratten festgestellte Staubmenge*

| Versuch Nr. | Anzahl der Ratten | Staubmenge mg/Ratte |
|---|---|---|
| 1 | 4 | 43,8 |
| 2 | 5 | 45,9 |
| 3 | 4 | 46,1 |
| 4 | 4 | 52,6 |
| 5 | 5 | 49,0 |
| Zusammen | 22 | Durchschnitt $47{,}45 \pm 1{,}64$[1] |

[1] Mittlerer Fehler des Mittelwertes.

Überrascht waren wir von dem verhältnismäßig großen Unterschied zwischen der injizierten und der unmittelbar nach der Injektion in der Lunge selbst festgestellten Staubmenge. Das war auch der Grund dafür, daß wir die Suspension so zubereiteten, um in der Lunge etwa 50 mg Staub zu finden. Diesen Unterschied zwischen der injizierten (70 mg) und der festgestellten Staubmenge (47 mg) erklären wir damit, daß bei der Injektion ein Teil der Suspension in der Trachea und im Larynx verbleibt und sich so einer späteren Feststellung entzieht, wofür auch Kontrolluntersuchungen sprechen. Begreiflicherweise haben wir von den Versuchen Tiere nur mit feststellbarer Regurgitation, d. h. solche ausgeschlossen, bei denen sich die Suspension im Maul zeigte. Bei Einhaltung eines gleichen Vorgangs bei der Injektion ist die Menge des im Larynx und in der Trachea zurückgehaltenen Staubes ungefähr gleich, was durch den kleinen mittleren Fehler des Mittelwertes des in der Lunge festgestellten Staubes bewiesen wird ($47{,}45 \pm 1{,}64$). Der in der Trachea verbliebene Teil des Staubes wird rasch eliminiert: nach Antweiler (1958) beträgt die Schnelligkeit der Bewegung der Staubpartikel in der Trachea 1,8 cm/min. Deshalb beziehen wir unsere Ergebnisse auf die unmittelbar in der Lunge festgestellte und nicht auf die injizierte Staubmenge.

Cember, Hatch, Watson, Grucci (1954) verwendeten die intratracheale Injektion bei der Untersuchung des Eindringens von Partikeln in die Lunge mit Hilfe radioaktiven $BaSO_4$ und gelangten auf Grund einer

Analyse der Eliminationskurve zu der Ansicht, daß etwa 40% des verabreichten Staubes in die tiefsten Teile der Lunge gelangt seien. Die verwendete Staubmenge war um vier Ordnungen kleiner als in unserem Fall, und an Stelle von 1 ml verwendeten sie nur 0,15 ml Suspension. Deshalb können ihre Ergebnisse auf unsere Arbeit nicht unmittelbar angewendet werden, doch gewähren sie eine gewisse Orientierung. Bedenkt man, daß wir von den verabreichten 70 mg in der Lunge 47,45 mg — etwa 70% — feststellten, so könnte man schließen, daß bei der intratrachealen Injektion von Staub etwa 30% der verabreichten Menge im Larynx und in der Trachea aufgefangen werden und 70% in die Lunge gelangen. In die tiefsten Teile der Lunge gelangen annähernd 40% oder auch mehr der verabreichten Staubmenge.

## Die Eliminierung des Staubes aus der Lunge

Für die Feststellung der Eliminierung des Staubes aus der Lunge verwendeten wir folgendes Verfahren:

Nach der intratrachealen Injektion der Staubsuspension töteten wir gleich einen Teil der Ratten und stellten die Staubmenge in der Lunge fest. Die anderen Ratten töteten wir 20 Tage nach der Injektion und stellten ebenfalls die Staubmenge in der Lunge fest. Wir verglichen die nach 20 Tagen festgestellte Staubmenge ($M$) mit der injizierten Menge ($M_0$) und drückten den Vergleich in Prozenten aus ($M/M_0 \times 100$).

Tabelle 3. *Ausscheidung des Staubes aus der Lunge im Verlauf von 20 Tagen nach intratrachealer Injektion*

| Versuch Nr. | Anzahl der Ratten | Staub pro 1 Ratte $t = 0$ $M_0$ (mg) | Staub pro 1 Ratte $t = 20$ Tage | |
|---|---|---|---|---|
| | | | $M$ (mg) | $M/M_0$ (%) |
| 1 | 9 | 51,3 | 44,4 | 86,6 |
| 2 | 13 | 43,8 | 38,2 | 87,5 |
| 3 | 11 | 45,9 | 42,7 | 92,7 |
| 4 | 10 | 46,1 | 37,0 | 80,3 |
| 5 | 11 | 52,6 | 41,7 | 79,6 |
| Zusammen | 54 | Durchschnitt $47{,}4 \pm 7{,}7$[1] | $39{,}6 \pm 7{,}7$[1] | 83,5 |

[1] Mittlere Abweichung.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 angeführt. Die Werte der Reinigung 83,5% in 20 Tagen stimmen mit den Angaben von Nagelschmidt, Nelson, King, Attygale, Yoganathan (1957) überein, die im Verlauf unserer eigenen Arbeit publiziert worden sind. Diese Autoren geben einen Wert von 80% in 20 Tagen an. Als 100% nehmen sie aber nicht die nachgewiesene Staubmenge in der Lunge unmittelbar nach der Verstaubung an, sondern die verdünnte Menge in der Suspension (50 mg). Bei der von uns verwendeten Umrechnung ergibt sich bei jenen Autoren ein Wert von 87%.

Um unsere Kenntnis der Eliminationskurve in den ersten 20 Tagen zu ergänzen, stellten wir die Staubmenge am 3. und am 10. Tag nach der Verabreichung fest (Tabelle 4). Die Reinigung der Lunge vom Staub

Tabelle 4. *Ausscheidung des Staubes aus der Lunge nach Injizierung verschiedener Staubmengen*

| Tag nach Verstaubung | Injizierte Menge 47,2 mg | | Injizierte Menge 26,3 mg | |
|---|---|---|---|---|
| | Anzahl der Ratten | Staubmenge in % | Anzahl der Ratten | Staubmenge in % |
| 0 | 36 | 100,0 ± 16,2 | 6 | 100,0 ± 27,5 |
| 3 | 10 | 100,5 ± 13,3 | | — |
| 10 | 4 | 95,0 ± 16,1 | 8 | 89,7 ± 9,2 |
| 20 | 32 | 83,5 ± 19,4 | 7 | 82,9 ± 9,5 |

verläuft, wie man sieht, langsam. In den ersten 3 Tagen kam es praktisch zu keiner Abnahme der Staubmenge in der Lunge. Bei der angewendeten Methode kommt es in den ersten Stunden nach der Injektion zu keiner bedeutenderen Reinigung durch Regurgitation, Husten u. ä. Bis zum 20. Tag wurden 16% der verabreichten Staubmenge ausgeschieden.

Zu Vergleichszwecken führten wir im weiteren einen Versuch mit einer geringeren Menge intratracheal injizierten Staubes durch. Wir verabreichten ungefähr die halbe Staubmenge wie im vorangehenden Versuch (26,3 ± 7,24 mg). Die in Tabelle 4 angeführten Ergebnisse zeigen, daß auch bei dieser Menge die Ausscheidung ähnlich wie beim ersten Versuch, also bei einer Staubmenge von annähernd 50 mg verläuft.

Ursprünglich dachten wir, daß die Injizierung von 50 mg Staub eine derart große Belastung des Organismus der Ratte bedeute, daß auch die Selbstreinigungsfunktion gehemmt werden würde. Die Herabsetzung der Staubmenge auf eine Dosis, die im Versuch eine richtig entwickelte Silikose bei der Ratte nicht mehr mit Sicherheit hervorruft, beeinflußte nicht die Schnelligkeit der Elimination. Trotzdem glauben wir, daß der Ordnung nach geringere Dosen von Quarzstaub wirksamer ausgeschieden werden könnten, doch kann diese Frage mit unserer Methodik nicht verfolgt werden.

Unsere Ergebnisse, sowie die Arbeit von Nagelschmidt, Nelson, King, Attygale, Yoganathan (1957) zeigen, daß in 20 Tagen die Staubmenge in der Lunge der Ratten auf ~ 84% sinkt. Wie kam es in dieser Zeit zur Ausscheidung von 16% des Staubes? Erfolgte sie im Wege der Bronchien, im Wege des lymphatischen Systems oder durch Auflösung des Staubes? In der schon zitierten Arbeit wird auch die Menge von $SiO_2$ in den Hiluslymphknoten der Lunge angegeben. Die Autoren stellten fest, daß sie die ersten wertungsfähigen Mengen von Staub in den Knoten vom 20. Tag an fanden. Erst am 60. Tag nach der Verstaubung fanden sie annähernd 5% des Staubes in den Lymphknoten. Wir sehen also, daß die Bewegung in die Lymphwege viel langsamer ist als die Eliminierung am Anfang nach der Verstaubung.

Im Versuch in vitro stellte King (1947) fest, daß in der Ringerlösung in 140 Tagen bei Staub mit Partikeln von 1 $\mu$ ein 10%iger, bei Staub mit Partikeln von 1—2 $\mu$ ein 4,5%iger Gewichtsverlust eintritt. In der schon zitierten Arbeit zeigten Nagelschmidt u. a. (1957), daß im Verlauf von etwa 150 Tagen ein 5—10%iger Gewichtsverlust durch Auflösung des Quarzstaubes eintritt. Die Auflösung geht also auch sehr langsam vonstatten. Nach allem erfolgt die Ausscheidung auf dem Bronchialwege, was unter dem Gesichtspunkt der Wirksamkeit für den Organismus günstig ist. Bei der von uns verwendeten Methode kam es in den ersten Stunden nach der Injektion auch zu keiner bedeutenderen Eliminierung des Staubes durch Regurgitation, Husten u. ä. Wir müssen also annehmen, daß wir auf die angeführte Weise denjenigen Abschnitt der Selbstreinigungsfähigkeit der Lunge untersuchen, wo es sich um die Beseitigung des Staubes aus den Alveolen, d. h. um Phagocytose und um Beseitigung von Staub und Staubzellen im Wege der Bronchien mit Hilfe der Flimmerhärchen des Bronchialepithels handelt.

### Der Einfluß von ACTH auf die Selbstreinigung der Lunge

Wir stellten uns die Frage, ob die von uns angewendete Methode der Untersuchung der Selbstreinigungsfähigkeit der Lunge, bei der wir $SiO_2$ in der Lunge der Versuchstiere 20 Tage nach einer intratrachealen Injektion einer Wassersuspension von Staub chemisch feststellten, imstande sein werde, eine Veränderung der Selbstreinigung nach irgendeinem Eingriff von außen zu registrieren.

Wir versuchten, die Selbstreinigung durch Verabreichung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) zu beeinflussen. Dabei wählten wir ACTH aus folgenden Gründen: Policard und Tuchmann-Duplessis (1951) stellten fest, daß ACTH die Verbreitung von intraperitoneal verabreichtem silikogenen Material in den ganzen Organismus unterstütze. Worth und Schiller (1954) führen an, daß, wenn man mit der Verabreichung des Hormons erst später nach der Bestaubung beginne, der Staub nicht in die reticuloendothelialen Organe verbracht werde. Harrison, King, Dale und Sichel (1952) stellten fest, daß Cortison die Bewegung der Staubzellen beeinflußt habe; Staubzellen hätten sich in der ganzen Lunge vorgefunden, es gab keine Tendenz zur Anhäufung. Daß Cortison die phagocytäre Funktion der Makrophagen beeinflußt, ist bekannt. Da die Phagocytose im Mechanismus der Selbstreinigung von großer Bedeutung ist, ist das ein für uns wichtiger Umstand. Jedoch sind die Aussagen über den Einfluß des Cortisons auf die Phagocytose sehr widerspruchsvoll. So führen z. B. Horváth, Kovács und Benkó (1957) an, daß, während Cortison gegenüber krankheitserregenden Keimen die Phagocytose im allgemeinen herabsetze, diese gegenüber makromolekularen Stoffen — sie verwendeten Methylcellulose — bei

einer Dosis von $8 \times 10$ mg Cortison pro Ratte im Verlauf von 10 Tagen unverändert gewesen sei. Demgegenüber erklären LURIE, ZAPPASODI, DANNENBERG, SCHWARTZ (1951), daß sie bei mit Tuberkulosebacillen infizierten Kaninchen nach einer Dosis von 2 mg Cortison pro 1 kg Gewicht jeden zweiten Tag eine erhöhte Phagocytose des RES gefunden hätten, die mit Tusche getestet wurde. Auch TIMIRAS und SELYE (1949) stellten fest, daß es unter dem Einfluß verschiedener „stressors" — Kälte, Durchschneidung des Rückenmarks, erschöpfende Bewegung —, nach denen eine größere Menge von Corticosteroiden ausgeschwemmt wird, zu einer gesteigerten Phagocytose des RES kam, die ebenfalls mit Tusche getestet wurde. POLÁK und NĚMEC (1957) führen an, daß bei Versuchen in vitro der hemmende Einfluß des ACTH auf die Phagocytose erwiesen worden sei, während sich bei Versuchen in vivo eine stimulierende Wirkung zeige; sie selbst stellten fest, daß die Motilität der Leukocyten sich unter dem Einfluß von ACTH steigert. Da sie in der Motilität einen Ausdruck der funktionellen Leistungsfähigkeit der Leukocyten sehen, erwägen diese Autoren die Verwendung ihrer Erfahrungen zur Unterstützung der Abwehrfunktion des Organismus z. B. bei bestimmten Infektionen. Wir selbst glauben, daß die vielleicht entscheidende Rolle bei der Stimulation oder Hemmung der Phagocytose der Dosis des Hormons zukommen werde, die angewendet wurde. Indem wir die angeführten Angaben und den Umstand in Betracht zogen, daß ACTH ein biologisch sehr aktiver Stoff ist, setzten wir voraus, daß auch die Selbstreinigung der Lunge nach Verabreichung von ACTH verändert sein könnte.

**Methode.** Im ersten Versuch hatten wir drei Gruppen weißer Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 250 g. Der ersten Gruppe (Versuchsgruppe) wurden nach intratrachealer Injektion von 50 g Staub (Partikel von 1,5 $\mu$) beginnend mit dem 3. Tag nach der Injektion $3 \times 2$ mg ACTH wöchentlich verabreicht; dabei wurde das Präparat „Corticotrophin SPOFA" verwendet. Die zweite Gruppe (Kontrollgruppe) erhielt nach der Bestaubung kein ACTH. Diese zweite Gruppe wurde 20 Tage nach der Bestaubung getötet, und wir stellten die Menge von $SiO_2$ in der Lunge fest. Die dritte Gruppe wurde gleich nach der Bestaubung getötet, um die Staubmenge in der Lunge festzustellen; diese Menge betrachten wir bei der Auswertung als 100%. Den Staub bestimmen wir auf die beschriebene Weise durch Wägeanalyse nach Verbrennung der Lungen auf feuchtem Weg.

Im zweiten Versuch verwendeten wir ACTH in einer Dosis von $5 \times 5$ mg pro Ratte wöchentlich. Die Frage der Dosierung des Hormons ist nämlich sehr wichtig. Viele Autoren verwendeten hohe Dosen, die die Tiere eingehen ließen, bzw. im Verlauf des Versuchs infolge pathologischer Veränderungen an den Tieren eine Herabsetzung erzwangen. Ferner ist bekannt, daß höhere Dosen die durch kleinere Dosen stimulierte Wirkung zu hemmen vermögen. Im einzelnen befaßt sich mit diesem Problem z. B. MICHALOVÁ (1956).

In unserem Fall war das Gewicht der Tiere der Versuchsgruppe im Verlauf des Versuches ähnlich dem der Kontrollgruppe, und es waren auch keine pathologischen Veränderungen an der Haut und dem Fell der Versuchstiere festzustellen.

Tabelle 5. *Elimination des Staubes aus der Lunge unter dem Einfluß von ACTH*

| Versuch Nr. | Anzahl der Tiere | Medikation | Staub pro Ratte $t = 0$ $M_0$ mg | Staub pro Ratte $t = 20$ Tage $M$ mg | $M/M_0$ % | Statistische Signifikation des Unterschiedes |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22 | — | $44{,}9 \pm 6{,}5$ | $39{,}1 \pm 5{,}3$ | 87,2 | $P < 0{,}001$ |
| 2 | 27 | ACTH 3mal 2 mg wöchentlich | $44{,}9 \pm 6{,}5$ | $29{,}0 \pm 8{,}6$ | 64,7 | |
| 3 | 19 | ACTH 5mal 5 mg wöchentlich | $49{,}0 \pm 9{,}3$ | $39{,}6 \pm 8{,}5$ | 80,9 | |

Zu den Durchschnitten ist die mittlere Abweichung angegeben.

Die Ergebnisse unserer Versuche sind in der Tabelle 5 angeführt. Wir sehen, daß das ACTH in einer Dosis von $3 \times 2$ mg wöchentlich eine bedeutende Steigerung der Reinigung der Lunge vom Staub hervorrief. Die Ausscheidung des Staubes ist etwa verdoppelt: an Stelle von 13% wurden in 20 Tagen 26% der verabreichten Staubmenge eliminiert. Eine größere Dosis von $5 \times 5$ mg wöchentlich hat diese Wirkung nicht; bei ihr unterscheidet sich die Staubausscheidung nicht von der Elimination der Kontrollgruppe.

Da wir mit der Verabreichung des ACTH erst am 3. Tag nach der intratrachealen Injektion des Staubes begannen, kann man diesen Einfluß nicht mit dem Einwirken auf die anfängliche Reinigungsreaktion nach der Injektion erklären, wo es zu einer Reinigung der obersten Atemwege kommt. Man darf deshalb voraussetzen, daß das ACTH unmittelbar den Mechanismus der Selbstreinigung beeinflußt habe. Es zeigt sich auch, daß viel von der Dosierung des ACTH abhängt: eine größere Dosis steigert die Selbstreinigung nicht. Da eine Dosis von $3 \times 2$ mg wöchentlich, durch deren Verabreichung die Elimination gesteigert werden konnte, verhältnismäßig hoch ist, glauben wir, daß auch geringere Dosen von ACTH in Frage kommen könnten.

Unsere Ergebnisse bestätigen so, daß es möglich ist, die Ausscheidung des Staubes aus der Lunge zu beeinflussen. Daraus folgt auch, daß beim Testen eines Stoffes auf Hemmung der Bindegewebsbildung bei der experimentellen Silikose unter Anwendung der intratrachealen Methodik auch der Einfluß dieses Stoffes auf die Selbstreinigung der Lunge bedacht werden muß. Ein günstiges, durch Feststellung des Grades der Fibrose gewonnenes Ergebnis könnte nämlich auch durch die Beschleunigung der Selbstreinigung und nicht nur durch einen unmittelbaren Eingriff in die Bindegewebsbildung hervorgerufen sein.

Durch welchen Mechanismus vermochte das ACTH die Staubausscheidung zu beeinflussen?

Es ist bekannt, daß die Adrenocorticosteroide und damit auch das ACTH die Resistenz gegenüber verschiedenen Arten schädlicher

Impulse erhöhen. Auch wenn es oft nicht gelang, bei Tieren mit intakten Nebennieren durch Zuführung des Hormons die Widerstandskraft des Organismus zu steigern, weil schon der bloße belastende Impuls eine hinreichende Sekretion der Hormone hervorruft, ist diese Frage doch noch nicht völlig gelöst, und die Untersuchung geht weiter in dieser Richtung, z. B. bei der Untersuchung des Einflusses von Adrenocorticosteroiden bei Schock, Verbrennung, traumatischer Beschädigung u. ä. Die Wirkung des ACTH auf die Staubausscheidung konnte sich also sehr wohl in dieser allgemeinen Steigerung der Resistenz durchsetzen.

Unter den einzelnen Mechanismen der Selbstreinigung konnte das ACTH an erster Stelle die Phagocytose beeinflussen, wie das aus der Literaturübersicht hervorgeht. Wie bekannt, ist eine der Folgen der gesteigerten Sekretion der Nebennierenstereoide die Gluconeogenese. Es konnte deshalb das ACTH die Funktionsfähigkeit der Staubzellen durch diese Wirkung beeinflussen. Šerstneva (1958) wies nämlich darauf hin, daß die Phagocytose der Leukocyten in beträchtlichem Maß von ihrem Kohlenhydrat-Metabolismus abhängt. Es ist möglich, daß die gesteigerte Motilität der Phagocyten (Polák, Němec 1957) unter dem Einfluß des ACTH auch bei den alveolaren Phagocyten in Erscheinung tritt, was im Endergebnis auch eine gesteigerte Phagocytose bedeuten kann. Sollte in Zukunft der sichere Nachweis gelingen, daß es durch eine Einwirkung auf die Phagocytose zu einer Beschleunigung der Staubausscheidung aus der Lunge kommt, so würde das einen unstreitigen Beweis für den heute schon von der Mehrzahl vertretenen Standpunkt darstellen, daß nämlich die Phagocytose einen für den Organismus günstigen Mechanismus bei der Selbstreinigung der Lunge vorstelle. Auf Grund unserer Arbeit kann jedoch die Frage, auf welche Weise die Elimination des Staubes aus der Lunge durch ACTH beeinflußt wird, bisher nicht beantwortet werden.

## Zusammenfassung

1. Im Verlauf des Studiums der Selbstreinigung der Lunge von Staub (1,5 $\mu$) wurde die Methode der intratrachealen Injektion einer Staubsuspension untersucht. Für die quantitative Untersuchung kann diese Methode nur bei genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen angewandt werden. Die Methode der Zubereitung der Suspension und des Injizierens wird beschrieben.

2. Es wurde die Kurve der Elimination des Staubes aus der Lunge im Verlauf von 20 Tagen nach Injizierung festgestellt. Bis zum 20. Tag werden $\sim$16% der verabreichten Staubmenge eliminiert.

3. Die prozentuelle Ausscheidung von Staub ist bei Verabreichung einer Dosis von 47,2 mg und von 26,3 mg Staub gleich.

4. Die Verabreichung von ACTH an die Versuchstiere in einer Dosis von $3 \times 2$ mg wöchentlich pro Ratte beschleunigt die Ausscheidung dieses Staubes. An Stelle von 13% werden in 20 Tagen 26% der injizierten Staubmenge ausgeschieden. Eine größere Dosis von ACTH ($5 \times 5$ mg wöchentlich) hatte keinen Einfluß auf die Selbstreinigung.

5. Es werden einige mit der Problematik zusammenhängende Fragen diskutiert.

## Literatur

Antweiler, H.: Über die Funktion des Flimmerepithels der Luftwege, insbesondere unter Staubbelastung. Beitr. Silikose-Forsch., Sonder-Bd. **2**, 509—535 (1958). — Belt, T. H., and E. J. King: Spec. Rep., Ser. Med., Res. Counc., Lond., No. 250, 1945. Zit. nach E. J. King, G. P. Mohanty, C. V. Harrison and G. Nagelschmidt, Brit. J. industr. Med. **10**, 9—17 (1953). — Cember, H., T. F. Hatch, J. A. Watson and T. B. Grucci: Pulmonary penetration of particles administered by intratracheal insuflation. Arch. industr. Hyg. **10**, 124—129 (1954). Cember, H., J. A. Watson and T. B. Grucci: Pulmonary effects from radioactive thallium activated clay particles. Arch. industr. Hlth **15**, 449—450 (1957). — Chvapil, M.: Biochemische Studie des Bindegewebes der Lunge von normalen Ratten und Ratten mit experimenteller Silikose. Pracov. Lék. **8**, 250—254 (1956) [Tschechisch]. — Grandjean, E., H. Turrian and J. L. Nicod: The fibrogenic action of quartz dust. Arch. industr. Hlth **14**, 426—441 (1956). — Harrison, C. V., E. J. King, J. C. Dale and R. Sichel: The effect of cortisone on experimental silicosis. Brit. J. industr. Med. **9**, 165—172 (1952). — Hayek, H. v.: Die menschliche Lunge, VIII, 289 S. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. Zit. nach G. Worth u. E. Schiller, Die Pneumokoniosen, S. 43. Köln: Staufen 1954. — Horváth, E., K. Kovács u. A. Benkó: Die Wirkung des Cortisons auf Gewebespeicherung des Methylcellulose. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 401—406 (1957). — J lek, A., u. J. Kota: Waaganalyse und Elektroanalyse, Bd. III, S. 156. Praha: SNTL 1956. (Vážková analysa a elektroanalysa) [Tschechisch]. — Kadlec, K.: Kann man die Selbstreinigung der Lunge durch Einatmen von Aerosolen beeinflussen? V. Ganzstaatliche Tagung der Arbeitsmedizin, Gottwaldov 9.—11. Okt. 1957, S. 23 [Tschechisch]. — Kettle, E. H., and R. Hilton: Technique of experimental pneumocosis. Lancet **1932 I**, 1190—1192. King, E. J.: Solubility theory of silicosis. Occup. Med. **4**, 26—49 (1947). — King, E. J., A. B. Maguire and G. Nagelschmidt: Further studies of the dust in lungs of coal-miners. Brit. J. industr. Med. **13**, 9—23 (1956). — Koževnikova, E. P.: Entwicklung experimentaler Silikose und Ausscheidung von Quarz durch den Harn bei Verabreichung von Fenamin. Symposium über Pneumokoniose-probleme (Simposium po probleme pneumokoniozov), S. 38. Moskva: IMO 1957 [Russisch]. — Lurie, M. B., P. Zappasodi, A. M. Dannenberg jr. and I. B. Schwartz: Constitutional factors in resistance to infection: The effect of cortisone on the pathogenesis of tuberculosis. Science **113**, 234—237 (1951). — Michalova, C.: Zur Frage der Pathogenese und experimentalen Therapie der Lungensilikose vom Standpunkt der neurohumoralen Regulation. Pracov. Lék. **8**, 422—425 (1956) [Tschechisch]. — Mottura, G.: Penetration of dust particles and sites of dust sores in pneumoconiosis. Brit. J. industr. Med. **9**, 65—69 (1952). — Nagelschmidt, G., E. S. Nelson, E. J. King, D. Attygale and M. Yoganathan: The recovery of quartz and other minerals from the lungs of rats. Arch. industr. Hlth **16**, 188—202 (1957). — Polák, H., u. J. Němec: Beteiligung der Nebenniere an Immunitätsprozessen. I. Einfluß von ACTH auf die Beweglichkeit menschlicher

Leukocyten. Čas. Lék. čes. **96**, 1261—1268 (1957) [Tschechisch]. — Policard, A., et H. Tuchmann-Duplessis: Influence de l'hormone corticotrope hypophysair (ACTH) sur la dissemination dans l'organisme des particules introduites dans le peritoine. C. R. Acad. Sci. (Paris) **232**, 1888—1890 (1951). — Schiller, E.: Über das Eindringen von korpuskulären Elementen in das Lungengewebe. Z. Aerosol-Forsch. **5**, 13—22 (1956). — Stacy, B. D., and E. J. King: Silica and collagen in the lung of silicotic rats treated with cortisone. Brit. J. industr. Med. **11**, 192—197 (1954). — Timiras, P. S., and H. Selye: On the participation of the reticulo. endothelial system in the alarm reaction. Science **110**, 560—561 (1949). — Tydlitát, V.: Quarzbestimmung im biologischen Material. Jber. Inst. Arbeitshyg. u. Berufskrankh. Prag. 1952 [Tschechisch]. — Worth, G., u. E. Schiller: Die Pneumokoniosen, S. 154. Köln: Staufen 1954.

Dr. Juraj Feris und Viera Úlehlová,
prom. lek. Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten
(Ústav hygieny práce a chorôb z povolania)
Bratislava, ulica 29. augusta č. 8. ČSR

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 644—652 (1959)

From the Industrial Chest Diseases Clinic, Hull (England)

# Pneumoconiotic and non-pneumoconiotic lung lesions due to inhaling dust and $SO_2$ fumes from burning coke

## Clinical, Xray and morbid-anatomical studies

By

L. Dünner* and R. Hardy**, Hull

With 7 Figures in the text

*(Eingegangen am 22. September 1958)*

Damage to the lungs as result of inhaling, in the course of work, dust and $SO_2$ fumes from burning coke was first reported by Dünner, Hardy and Bagnall (1949). As coke-fires are used in many trades—gas-workers, blacksmiths, coppersmiths, boiler-attendants, platers, etc. — the occurrence of industrial damage is not exclusive to one trade. In the coke-flue dust, 34% of total Silica, and 2.6% of free Silica were found, on chemical analysis. Not every worker exposed to both dust and $SO_2$ fumes from coke-fires gets the disease, the development of which may, therefore, depend on individual susceptibility and on hygienic conditions in the workshop. The existence of lung lesions during life can usually be shown by radiography. The radiological signs previously reported were not typical of those in other recognised groups of pneumoconiosis, either predominantly reticulation, nodulation ("miliary"pattern), or massive conglomeration. Physical signs and chest symptoms were not diagnostic. The clinical picture varied. Nearly all men had productive cough and dyspnoea. Several remained fit for work, but others, some times after many years of well-being, gradually developed increasing dyspnoea, ending in complete incapacity for work. Of them, a few eventually became hardly able to move or converse on account of distressing dyspnoea. They ultimately died from chronic cor pulmonale and congestive heartfailure. Our observations on pneumoconiosis were confirmed later, in gas-workers, by Tyrer, Gregory and Carston (1954).

The subject of this paper is a series of seven "coke-fire" men, selected in so far as they died and post-mortem examinations were performed. The preserved lungs were sent to Professor J. Gough, Cardiff, who made large sections by his special technique and carried out histological work, the result of which he kindly put at our disposal for this study.

* Honorary physician in charge of the Industrial Chest Diseases Clinic.
** Consultant chest physician of the Chest Clinic.

Fig. 2 (case 1) contact print of left upper Zone

Fig. 1 (case 1)

Fig. 3 (case 1) contact print of left lower Zone

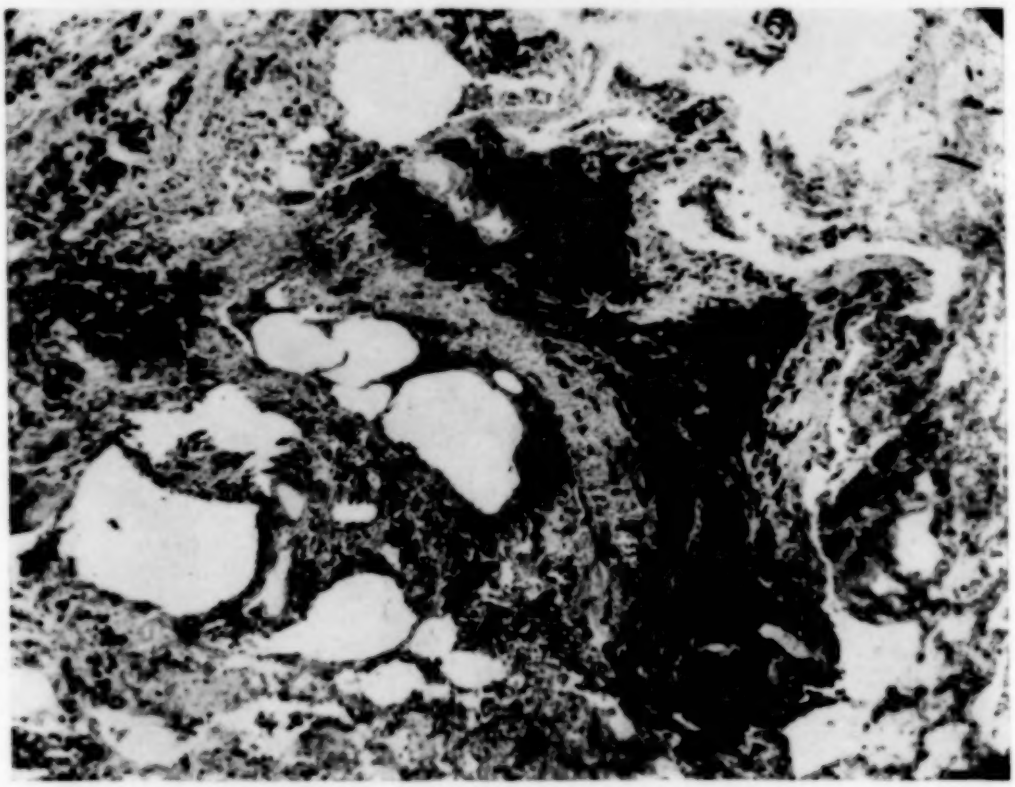


Fig. 4 (case 1)

**Case 1.** W. P., 66 years, blacksmith for 44 years. He underwent right pneumonectomy for bronchial carcinoma 8 years before being seen for the first time. During the two years before he was first examined by us, his severe dyspnoea and cough made him a complete respiratory cripple.

Xray (Figs. 1, 2, 3) taken 3 months before death:

R: Status post pneumonectomy.

L: Coarse reticulation (the pattern is sometimes called "submiliary" or "micronodular"). Translucencies at left apex (emphysematous bullae).

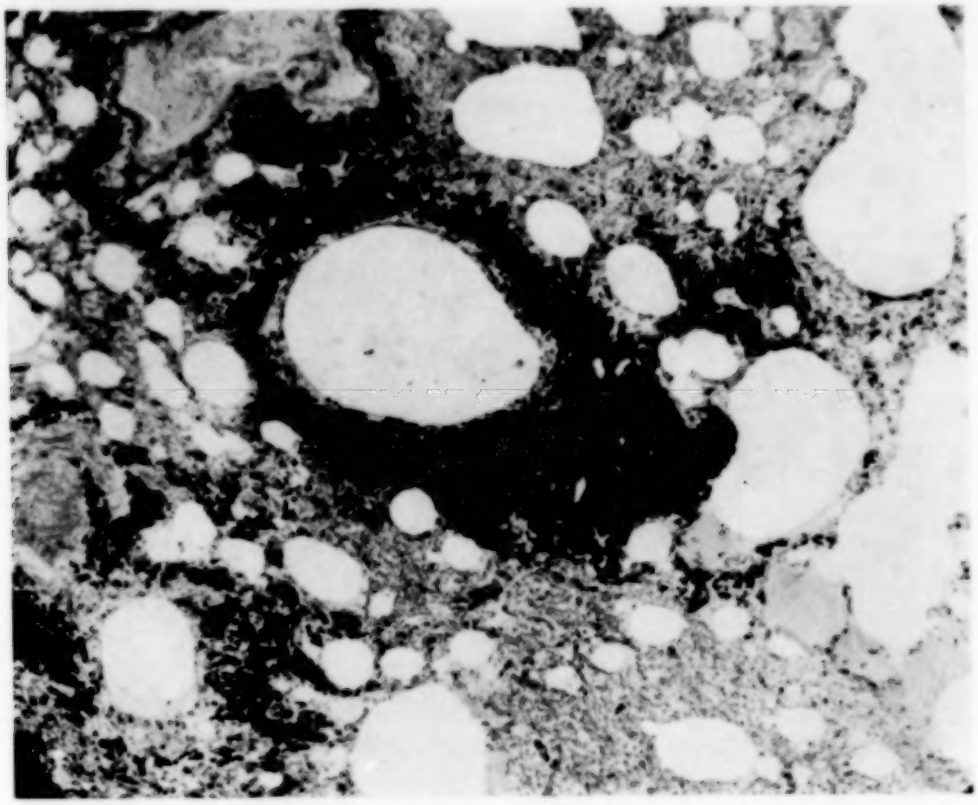


Fig. 5 (case 3)

At post mortem the lung was completely black. Large sections of the whole lung showed extensive amount of carbonaceous dust and histologically this could be seen to have produced a little fibrous reaction. There was, however, a very striking diffuse increase in the interstitial tissue, particularly of the alveolar walls (Fig. 4). There was also chronic bronchitis with bullae at the apex. The hilar glands did not contain much dust and there was only slight reaction.

**Case 2.** C. D., 49 years, baker for 29 years. The man was referred by his general practitioner for symptoms of cough, sputum and severe shortness of breath. He felt miserable and unfit for work.

Chest Xray showed fine nodulation in the middle zones. The relatively small radiological lesion did not satisfactorily account for the patient's distressing clinical condition. Tuberculosis, Boeck's disease and other conditions were so far as possible excluded. The striking discrepancy between the clinical and radiological findings suggested pneumoconiosis. After several interviews, it came to light that the man in his capacity as a baker attended to a coke-fire for 29 years during which he had

been exposed to dust and $SO_2$ fumes. His lung condition gradually became worse. Three years after his first examination, the chest Xray showed resorption of the lesions in the middle zones; later a new miliary-like spread in the left upper zone occurred, a finding suspicious of tuberculosis although TB. bacilli were never found in sputum. However, there persisted the discrepancy between symptoms and Xray appearances, a fact that did not lessen the probability of pneumoconiosis. Finally,

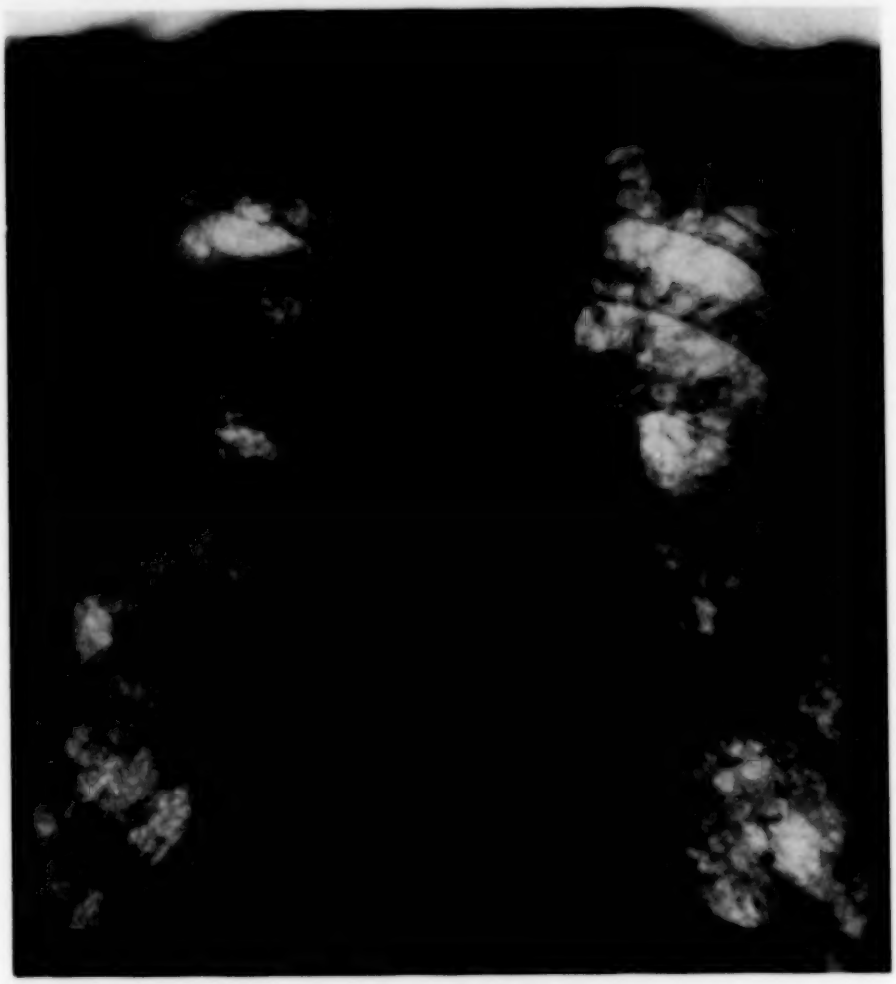


Fig. 6 (case 4)

the man was totally crippled, confined to bed and breathless on the slightest exertion. Dependent oedema developed, and he died 4 years after coming under observation.

Morbid anatomical report: The picture was a mixed one. In the left lung there was much fibrosis associated with widespread histological evidence of tuberculosis. In the upper lobe the tuberculous areas were scattered amongst considerable amount of fibrous tissue but in the lower lobe there were discrete tubercles. — In both lungs there was chronic bronchitis and emphysema, and as can be seen in the large sections, the bronchi were dilated, and on the left side, a cylindrical type of dilatation was well seen. Although there is an excessive amount of dust, this had caused only slight reaction. The hilar glands showed only a little dust and there were occasional tubercles.

**Case 3.** Thos. Mc. M., 62 years, blacksmith for 40 years. For many years cough and sputum. Died of generalised Myeloma one year after he was seen for the first time.

Chest Xray: Normal.

Histology: The lung showed a slight degree of pneumoconiosis like that of coal-workers, together with chronic bronchitis and emphysema (Fig. 5).

**Case 4.** H. W., 67 years, exposed to coke fire for 10 years. For many years severe dyspnoea and productive cough.

Fig. 7 (case 4)

Chest Xray: Diffuse irregular fibrosis in both mid- and lower zones (Fig. 6).

Anatomical report: Severe diffuse interstitial fibrosis disorganising the lung. The bronchi showed chronic inflamation. There was a little excess of dust but the lesion was not pneumoconiotic (Fig. 7).

**Case 5.** W. D., 62 years, coppersmith for 48 years. For years cough and sputum, shortness of breath, recurrent small haemoptyses.

Chest Xray: Marked linear striation; some emphysema in right upper zone.

Anatomical report: The type of organisation seen in the histology was patchy and would most likely have occured during attacks of bronchitis with some local involvement of the lung tissue around the bronchi. The condition in this lung was not pneumoconiosis although it may be that the fumes were playing an important part in the development of the bronchitis and the associated lung fibrosis.

**Case 6.** R. W., 72 years, blacksmith for 52 years, retired 5 years ago. History of productive cough and dyspnoea only for the previous 12 month.

Chest Xray: Coarse reticulation (micronodulation, submiliary) in left mid- and lower zones. Emphysema in right lower zone. Developed later bronchial carcinoma and died 2 years later.

Table. *Summary of the radiological and morbid-anatomical findings*

| Case No | Age | Years of exposure | Chest X ray. | Morbid-anatomy | | | Other findings |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Simple pneumoconiosis | Fibrosis (non-pneumo-coniotic) | Bronchitis and emphysema | |
| 1 | 66 | 44 | Coarse reticulation | + | + | + | |
| 2 | 49 | 29 | — | + | + | + | Bronchiectasis, tuberculosis |
| 3 | 62 | 40 | — | + | — | + | |
| 4 | 67 | 6 | diffuse fibrosis | — | +++ | — | |
| 5 | 62 | 48 | marked striation | — | patchy | + | |
| 6 | 72 | 52 | coarse reticulation | + | — | — | Bronchial carcinoma |
| 7 | 50 | 29 | — | + | — | — | Bronchial carcinoma, tuberculosis |

Anatomical report: A small carcinoma was found in the lung. There were foci of simple pneumoconiosis similar to that seen in coal-workers. The hilar glands showed hyaline fibrosis, due to dust and also secondary carcinoma.

**Case 7.** W. A., 50 years, boiler-attendant for 29 years. Cough and sputum, no dyspnoea.

Chest Xray: Probably bronchial carcinoma in left mid-zone. Nothing suggestive of pneumoconiosis.

Died 5 years later of cancer.

Anatomical report: Although there were some foci of pneumoconiosis and there was some focal emphysema, the effect of the dust were not severe. — Cancer in left upper lobe; T. B. in right upper zone.

## Discussion

As mentioned in the preface, this paper deals exclusively with cases where both Chest Xray evidence during life and results of anatomical investigations after death are available.

*Occupational history.* Various trades are represented among the group. It is noteworthy that one man (case 2) was a baker, in which trade pneumoconiosis is unknown. Only on close questioning, it was revealed that he had attended during many years to coke-fires as part of his work.—No other dusty occupation was admitted by any of the men.

The *duration of exposure* to coke-dust and $SO_2$ fumes ranges from 6—52 years (men 35.4 years). One cannot claim a relationship between duration of occupation and the severity of the symptoms. In case 4, for instance, there was extensive damage in spite of exposure lasting only 6 years. On the other hand, one man (case 6) had been exposed for 52 years, but remained at work for the whole period and eventually died at age of 72 years from bronchial carcinoma.

*Symptoms.* As in other groups, so in this selected series, productive cough and dyspnoea are features of the disease. The increasingly severe dyspnoea dominated the clinical picture; the onset of chronic cor pulmonale and progressive right heart-failure finally caused complete disability. Such a sequel is understandable, indeed expected, in cases where the Chest Xray shows advanced fibrotic or other lesions. However, severe dyspnoea may exist either in presence of only slight radiological manifestations or where the latter are absent. This discrepancy is of some diagnostic importance, pointing to pneumoconiosis and/or the lesions of non-pneumoconiotic fibrosis.

*Signs.* Physical examination of the chest did not reveal typically abnormal signs.

*Chest radiology.* A variety of radiological types was encountered. An apparently pneumoconiotic Xray (coarse reticulation) was found in two cases; normal Xrays were met with in three; in one patient there was marked striation in the lung fields generally. Diffuse irregular fibrosis occurred in another member of the group. The significance of these different radiological types in the occupational lung diseaes and pneumoconiosis generally can best be discussed with,

*Morbid-anatomical findings in the lungs.* Several patterns can be distinguished:

1. Simple pneumoconiosis varying in extent, but not in great amount, was found in 5 cases. As in coal-miners' pneumoconiosis and other groups, "simple pneumoconiosis" is produced by dust, the lesions being surrounded by focal emphysema. It is noteworthy that in the series simple pneumoconiosis was found histologically not only in cases showing a pneumoconiotic chest Xray, but also in others where the Xray was normal or not that of typical pneumoconiosis.

2. Fibrosis, more or less severe, was seen in four of the seven cases. As dust was not found within the fibrotic areas a direct aetiological relation between dust and fibrosis is not probable. One may assume that, as time passes, the inflammatory lesions of chronic bronchitis spread from the peribronchial into adjacent lung tissue and produce fibrosis. In Professor GOUGH's view (see his report on case 5) it is possible that the $SO_2$ fumes play an important part in the development of bronchitis and the associated lung fibrosis. It would be wrong, in our opinion, to regard the fibrosis as "non-specific", the result of an unresolved pneumonia. There is no history of acute illness resembling pneumonia in the series. The degree of fibrosis can be correlated with the distressing clinical state that supervened in several men in the series. Simple pneumoconiosis alone, when only slight in degree, cannot wholly account for the crippling dyspnoea, chronic cor pulmonale and terminal right heart failure. Dyspnoea is more probably attributable to the fibrosis

and its effect in lowering respiratory capacity. Simple pneumoconiosis and fibrosis may be present together in the same case; in others, we have seen that either fibrosis or simple pneumoconiosis may develop *separately*. The reason for this may be individual susceptibility either to the dust or to the $SO_2$ fumes.

3. Chronic bronchitis and emphysema. It must remain in abeyance whether chronic inhalation of irritant dust and/or $SO_2$ fumes is a causal factor. Chronic bronchitis and emphysema undoubtedly aggravate the respiratory symptoms described above.—On the whole, the analysis of the morbid anatomical findings justifies us in making a distinction between simple pneumoconiosis and non-pneumoconiotic fibrosis in the lungs of men exposed to dust and $SO_2$ fumes from burning coke.

The occurrence of bronchial carcinoma in 2 cases, one of which was complicated by tuberculosis, and of tuberculosis and bronchiectasis, respectively, in other 2, is regarded as merely an incidental finding in the series, and outside the main issue.

*Acknowledgement.* We wish to acknowledge thanks to Professor J. GOUGH, Cardiff, whose valuable morbid anatomical reports are incorporated in this paper and indeed form the basis of it. The post mortems were done in Hull by Drs. A. CUMMING, A. P. MASSIE, and D. L. TOD respectively to whom we are greatly indebted.

## Zusammenfassung

Klinisch-röntgenologischer und pathologisch-anatomischer Bericht über 7 Arbeiter, die dem Staub und $SO_2$-Gasen von verbrennendem Koks in verschiedenen Berufen ausgesetzt waren.

Das Röntgenbild der Lunge zeigt entweder grobe Netzzeichnung, diffuse Fibrose oder vermehrte Zeichnung; bei 2 Arbeitern bestanden keine deutlichen röntgenologischen Veränderungen.

Wichtiges klinisches Symptom war Dyspnoe, die auch in Fällen bestand, bei denen entweder keine oder nur geringe röntgenologische Prozesse nachweisbar waren. Der auffallende Gegensatz zwischen der Schwere der Dyspnoe und dem röntgenologischen Befunde war von diagnostischer Bedeutung. Histologisch wurden pneumokoniotische Veränderungen („einfache Pneumokoniose") und nichtpneumokoniotische Fibrose gefunden.

## References

DÜNNER, L., R. HARDY and J. D. T. BAGNALL: Pneumoconiosis after exposure to sulphur dioxide fumes and dust from coke fires. Lancet **1949 II**, 1078. — TYRER, F. H., J. GREGORY and M. B. CARSON: Pneumoconiosis in gasworkers. Trans. Ass. industr. med. Offrs. **3**, No 2/3 (1954).

L. DÜNNER, M. D., and R. HARDY, M. D., D. P. H.,
Industrial Chest Diseases Clinic, Hull (England), 100 Coltman Street

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 653—665 (1959)

Aus dem Institut für Arbeitshygiene und Berufskrankheiten in Prag und dem Histologischen Institut der Medizinischen Fakultät der Karlsuniversität in Prag

# Organotoxische Wirkungen von Schwefelkohlenstoff nach parenteraler Intoxikation von Kaninchen

Von

C. Michalová, V. Bartoníček und V. Zástava, Prag

Mit 8 Textabbildungen

*(Eingegangen am 18. August 1958)*

Wir gehen von der grundlegenden physiologischen Erkenntnis aus, daß industrielle Gifte, ebenso wie andere toxische Stoffe, im Prinzip unbedingte pathogene Faktoren darstellen, welche sowohl direkt auf die ungewöhnlich reaktiven Zellen des Zentralnervensystems, als auch primär auf Gewebsvorgänge in anderen Organen einwirken können, in allen Fällen jedoch zentral-nervöse und humorale Regulations- bzw. Detoxikationsmechanismen mobilisieren. Aus diesem Grunde orientierten wir uns in unseren toxikologischen Arbeiten vom Anfang an auf die Untersuchung der Veränderungen sowohl im Zentralnervensystem (ZNS), als auch in der vegetativen und humoralen Sphäre. Gleichzeitig mit Veränderungen der höheren Nerventätigkeit untersuchten wir daher einerseits Indicatoren der Gewebsatmung (Ascorbinsäure, später Vitamin $B_1$ bzw. die methodisch besser zugängliche Brenztraubensäure und Milchsäure, Vakatsauerstoff), weiters Veränderungen des Cholesterolspiegels im Blut. Obzwar wir ursprünglich die Veränderungen der einzelnen Indicatoren unabhängig voneinander verfolgten, zeigten sich bei der Untersuchung von Kranken, die an Neurointoxikationen (verschiedenen Ursprungs) litten, einige interessante Beziehungen zwischen den einzelnen Befunden (Michalová, Horváth, Hanusová 1956). In den meisten Fällen konnten wir nur ein auffallendes Defizit der Acorbinsäure nachweisen, wobei es sich wahrscheinlich um einen erhöhten Verbrauch dieses Vitamins als Oxydoreduktionsferment bei gestörter Gewebsatmung handelte. Bei einer Gruppe von Personen, die mit Trichloräthylen arbeitete, konnte eine Korrelation zwischen der Senkung des Cholesterolspiegels und der Ascorbinsäure im Blut festgestellt werden. Es wurde die Vermutung ausgesprochen, daß es sich vielleicht um einen erhöhten Verbrauch von steroiden Hormonen handelt (zu deren Grundsteinen Cholesterol und Ascorbinsäure gehören). Ebenso kann auch eine Störung der Funktion der Nebennieren vorliegen, welche eines der Hauptdepots dieser Stoffe sind. Beide Hypothesen werden von literarischen Angaben unterstützt (Fabre 1951, Devoto

1934, u. a.). — Schließlich beobachteten wir vereinzelt ein Phänomen, welches ebenfalls Aufmerksamkeit verdient. Bei gleichzeitiger Untersuchung der Ascorbinsäure im Blut und im Harn vor und nach einmaliger Saturation mit 500 mg Vitamin C per os, blieb die Konzentration im Blut niedrig, manchmal auf Null, wogegen es im Harn zu einer relativ hohen Ausscheidung kam. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob es sich in diesen Fällen vielleicht um eine Störung des zentralen Regulationsmechanismus handelt, welcher die Synthese, die Utilisierung oder die Erhaltung der Ascorbinsäure in den Depots leitet. Jakowskaja (1952) konnte z. B. im Experiment mit Ratten und Meerschweinchen Veränderungen der Synthese des C-Vitamins feststellen, die durch zentral wirkende Pharmaka hervorgerufen wurden, während Mustafajew (1955) auf dem gleichen Wege eine Störung des Cholesterolmetabolismus hervorrufen konnte; Kaschtschewskaja (1954) fand eine Senkung der Synthese von C-Vitamin bei experimenteller Neurose von Ratten.

In Anbetracht der ständig wachsenden Bedeutung von $CS_2$ in der Industrie entschlossen wir uns, die klinischen Beobachtungen und die biochemischen Laboratoriumsuntersuchungen, welche in unserem Institut von Teisinger und Souček (1948), Souček und Pavelková (1953), Souček und Mádlo (1954, 1955, 1956) und Mádlo und Souček (1956) durchgeführt wurden, durch pathophysiologische Experimente zu ergänzen.

Die neurotoxische Wirkung von $CS_2$ wurde im Experiment an Kaninchen mittels der Methode der bedingten Abwehrreflexe auf elektrische Reize verfolgt. Die Ergebnisse sind in der Mitteilung von C. Michalová und Z. Frýdl (1957) zusammengefaßt. In diesem Versuche sind bereits gleichzeitig einige humorale Faktoren untersucht worden. Da jedoch die biochemischen Untersuchungen an einem größeren Material durchgeführt werden müssen, als es bei der angeführten Arbeit möglich war, wurde parallel ein Versuch an 15 Kaninchen angestellt.

## Methodik

Der Versuch wurde an 10 Versuchs- und 5 Kontrolltieren durchgeführt. Die Kaninchen waren zu Beginn des Versuches 5 Monate alt, der gleichen Rasse und von einem Gewicht von etwa 2000 g. Alle Tiere erhielten eine standardisierte Nahrung, ohne grünes Futter.

Den Versuchskaninchen wurde 3mal wöchentlich 0,1 ml reiner destillierter Schwefelkohlenstoff, vermengt mit 0,2 ml sterilem Olivenöl, tief in den Schenkelmuskel injiziert. Auf Grund früherer Versuche war es uns bekannt, daß auf diese Weise eine protrahierte Wirkung von etwa 8 Std erzielt wurde. Jeder Injektion ging eine Anaesthesie mittels 1 ml einprozentigen sterilen Procain voran. — Die Kontrollkaninchen bekamen die gleiche Anaesthesie, gefolgt von einer Injektion von 0,3 ml sterilen Öls.

Täglich wurde von 3 Kaninchen (2 Versuchstieren und 1 Kontrolle) aus der Ohrvene Blut für die biochemischen Untersuchungen abgenommen, so daß die

Untersuchungen bei jedem Tiere einmal wöchentlich durchgeführt wurden. Der Harn wurde in metabolischen Käfigen je 24 Std gesammelt; um eine Alteration durch Metall zu verhüten, sind die Unterlagen der Käfige aus inertem polyvinylem Harz verfertigt.

Im Verlauf des Versuches sind die üblichen physiologischen Indicatoren regelmäßig verfolgt worden, die Gewichtskurve, das Verhalten der Tiere, der Blutdruck (mittels unblutiger Methode nach GRANT) und wiederholt das rote Blutbild, zwecks Kontrolle einer eventuell entstandenen Anämie.

Die Ascorbinsäure bestimmten wir mittels der colorimetrischen Methode nach ROE und KUETHER in der Modifikation von SCHAFFERT und KINGSLEY (1955). Dabei wird l-Ascorbinsäure quantitativ mit aktiver Kohle zu Dehydroascorbinsäure oxydiert. Diese gibt dann mit Dinitrophenylhydrazin Osazon, das sich in Schwefelsäure auflöst, wobei die orange Farbe entsteht. Gemessen wurde mit blaugrünem Filter bei 5150 A.

Das gesamte Cholesterol bestimmten wir mittels der üblichen Liebermann-Burchhardt-Methode, bei welcher eine grüne Färbung durch Zugabe von Acetanhydrid und Schwefelsäure entsteht. Gemessen wird bei Benützung eines roten Filters bei 6100 A (JIRGL 1951).

Die Bestimmung der Brenztraubensäure führten wir mittels Dinitrophenylhydrazin durch. Es entsteht Hydrazon, das sich erst in Xylol, dann in Natriumcarbonat ausschüttelt und zum Schluß wird bei einem blaugrünem Filter bei 4200 A (HOŘEJŠÍ 1953) die braunrote Farbe colorimetriert.

Der Vakatsauerstoff (d. i. die Menge von Sauerstoff, welche zur völligen Oxydation von organischen Stoffen im Harn in 24 Std notwendig ist) wurde durch jodometrische Titration bestimmt; mittels Thiosulfat wird die Menge von Jod titriert, welche aus dem Jodid durch den Überschuß von doppelchromsaurem Salz ($K_2Cr_2O_7$) ausgeschieden worden ist. Das doppelchromsaure Salz wird dem Harn in einer bekannten Menge zugefügt und eine halbe Stunde im Wasserbad in einem sehr sauerem Milieu erwärmt (MODEL 1941). Zum Schluß muß man die Summe der Chloride subtrahieren, welche durch die Titration mit Merkurnitrat nach VOTOČEK (HOŘEJŠÍ 1953) bestimmt wird.

Alle colorimetrischen Messungen wurden mit dem Colorimeter Lange durchgeführt, das von einem Akkumulator gespeist war.

## Ergebnisse

Der Versuch war für ungefähr 1 Jahr geplant; die toxische Wirkung äußerte sich jedoch früher, und von den 10 Versuchstieren gingen im Verlauf der ersten 7 Monate 7 spontan zugrunde und 2 mußten wegen hochgradiger Kachexie getötet werden. Ein Versuchstier erlitt im 2. Monat einen Unfall und wurde getötet. Vier von diesen Tieren gingen zwischen dem 2. und 4. Monat zugrunde, 5 zwischen dem 4. und 7. Monat. Von den 5 Kontrolltieren kam es in keinem Fall zu spontanem Exitus.

Die *Gewichtskurven* stiegen in den ersten Wochen bzw. Monaten bei den Versuchstieren an, aber zeigten fast in allen Fällen ungefähr 1 Monat vor dem Exitus einen jähen Absturz. Die Gewichtskurven der Kontrolltiere stiegen insgesamt ständig an.

Der systolische *Blutdruck* bewegte sich in recht weiten Grenzen, zwischen 40—80 mm Hg (der diastolische Druck ist bei Messung mit

der unblutigen Methode nicht sehr verläßlich). Bei den einzelnen Tieren war der Blutdruck relativ konstant und änderte sich wenig während des ganzen Versuches.

### Biochemische Untersuchungen

Signifikante Veränderungen wurden im *Cholesterolspiegel* festgestellt. Es kam zu einer bedeutenden Erhöhung des gesamten Cholesterolspiegels im Blut. Diese Erhöhung zeigte sich erst in der zweiten Hälfte des Versuches, frühestens im 3. Monat nach Beginn der Intoxikation. Von 10 Kaninchen zeigten 4 eine kleinere Erhöhung als 50% des ursprünglichen Wertes, 3 eine Erhöhung von mehr als 50%, 2 mehr als 100% und 1 150%. — Die Kontrollgruppe zeigt eine unbedeutende Erhöhung bei einem Kaninchen (plus 14%) und bei zwei sogar eine Senkung in der 2. Hälfte des Versuches. Wir dürfen daher annehmen, daß die erhöhte Cholesterolämie durch die Wirkung des toxischen Stoffes hervorgerufen wurde.

Der Spiegel der *Ascorbinsäure* im Blut bewegte sich zwischen 0,68 bis 1,51 mg-% und im Harn zwischen 1,56—3,32 mg/24 Std. Sowohl im Blute als auch im Harn handelt es sich also um Werte in den Grenzen der Norm, die weder im Laufe der chronischen Intoxikation, noch im Vergleich mit der Kontrollgruppe Veränderungen aufweisen.

Der Spiegel der *Brenztraubensäure* bewegte sich zwischen 2,35 bis 5,52 mg-% im Blut und zwischen 2,23—6,80 mg/24 Std im Harn und wies keine Unterschiede von der Kontrollgruppe auf.

Der *Vakatsauerstoff* schwankte zwischen 0,56—1,52 g/24 Std. Auch in der Menge des Vakatsauerstoffes ließen sich keine wesentlichen Veränderungen nachweisen.

### Histologische Befunde

Als einen allgemeinen Befund können Veränderungen der Endothelien, insbesondere der Capillaren, angeführt werden, welche zu Dilatation der Capillaren, Blutüberfüllungen, Wänderupturen, eventuell zu kleinen, ischämischen Nekrosen führen. Am ausdruckvollsten können diese Veränderungen in der Leber nachgewiesen werden. Die eben genannten Befunde sind aus dem bisherigen Schrifttum genügend bekannt und werden als ein Symptom der akuten und subakuten Wirkung von vorwiegend freiem $CS_2$ betrachtet.

Nach einer näheren Analyse können jedoch Veränderungen verschiedener Stufen unterschieden werden, welche wir als den morphologischen Ausdruck verschiedener Phasen eines dekompensierten Detoxikationsprozesses im Verlaufe der chronischen Intoxikation betrachten.

Als erste Phase der chronischen Intoxikation können folgende Veränderungen angesehen werden: In der *Leber* kommt es zu einer Aktivierung

der reticuloendothelialen Zellen, zum Schwinden des Glykogens in den Zellen, zur Dilatation der Gallencapillaren und entsprechend der Intensität dieser Veränderungen zu einer Pigmentation mit Lipofuscin. Alle diese Veränderungen schreiten in der Richtung von der Peripherie zum Zentrum der Lappen fort; gerade diese Lokalisation ist unserer Ansicht nach ein Beweis dafür, daß es sich um Veränderungen handelt, die

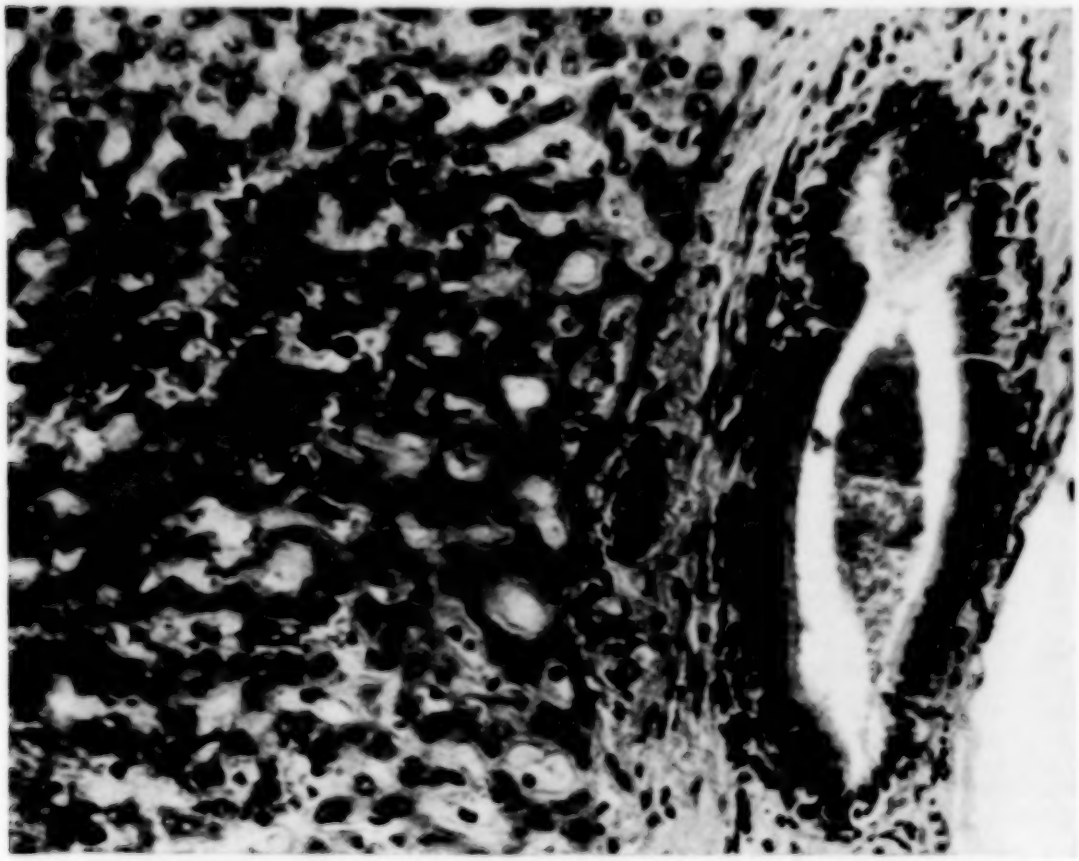


Abb. 1. Kaninchen Nr. 23. Leber. Hämatoxilin-Eosin 80×. Ein großer Gallengang gefüllt mit eosinophilen Massen, offene und infiltrierte Disse-Räume des peripheren Teiles des Leberläppchens

durch Detoxikationsmechanismen und nicht sekundär durch Hypoxämie und Zirkulationsstörung verursacht wurden. Ähnliche Befunde lassen sich in den *Nieren* nachweisen, wo wir Zeichen der Anwesenheit von Proteinen in den Lumina der proximalen Kanälchen finden.

Als Ausdruck einer zweiten Phase pathologisch-histologischer Veränderungen können folgende Befunde angeführt werden: In der *Leber* sehen wir eine Erweiterung der Disse-Räume und ihre Ausfüllung mit homogenen oder feinstreifigen, eosinrötlichen Massen. Gleichzeitig finden wir manchmal große Proteinballen oder kleinere hyaline Tropfen in den Leberzellen (Abb. 1—4). Die toxische Steigerung der Durchlässigkeit der Capillaren für Proteine hat eine dauernde hohe

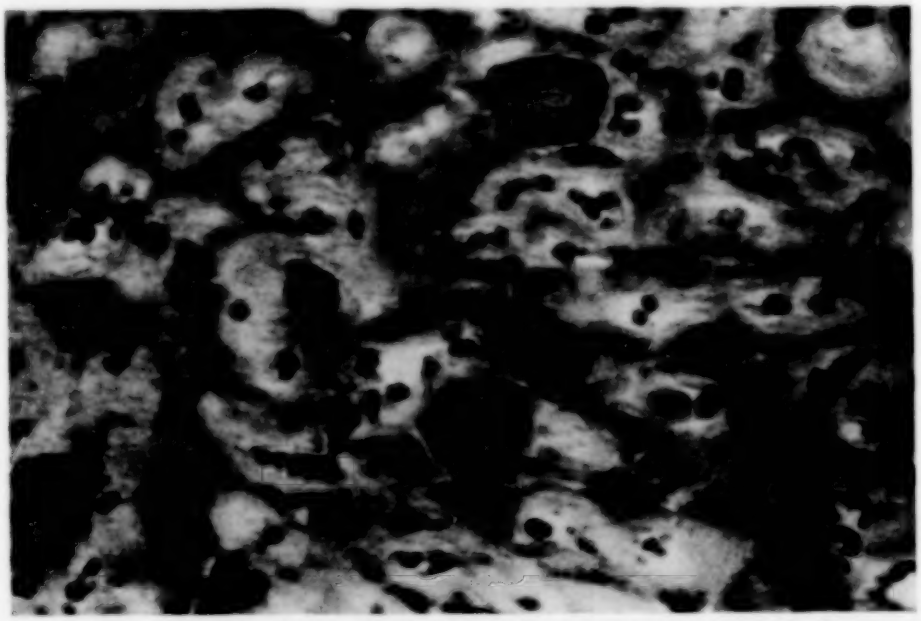


Abb. 2. Kaninchen Nr. 29. Leber. Masson 80×. Peripherie eines Leberläppchens. Links einige dunkle, degenerierte Leberzellen. Die Leberzellenbalken sind atrophisch. Disse-Räume weit und mit eosinophilen Massen gefüllt. Die Gallencapillaren sind extrem dilatiert. Große Proteinschollen in einigen Leberzellen

Abb. 3. Kaninchen Nr. 29. Leber. Masson 510×. Dilatierte Gallencapillaren bei Atrophie der Leberzellenbalken. Infiltrierte Disse-Räume

Zufuhr von Plasmaproteinen zu den Leberzellen zur Folge und verursacht ihre schwere funktionelle Beanspruchung. Die Leberzellen verlieren ihre Fähigkeit, toxische Komplexe zu spalten und zu entgiften und scheiden sie daher als Ganzes aus, auch um den Preis des

Verlustes von Proteinen (Albuminocholie nach ALTMANN 1949). Bei der Vitalitätsstörung der Leberzellen häufen sie sich dann in Form von den erwähnten Proteininklusionen an.

Ebensoschwer ist auch das zweite Detoxikationsorgan, die *Niere*, betroffen. Die Veränderungen sind hier im Prinzip von zwei Arten

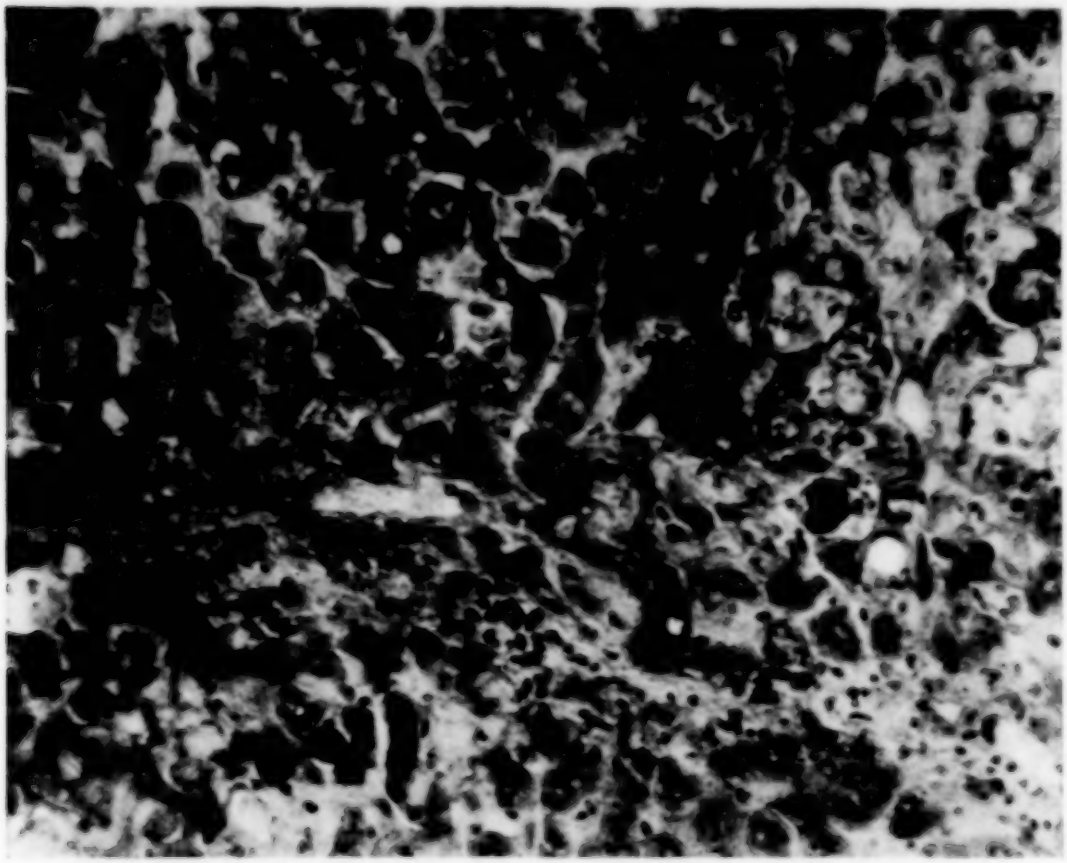


Abb. 4. Kaninchen Nr. 21. Leber. Phosphowolfram-Hämatoxilin nach MALLORY. 80×. Vacuolige Degeneration, hyaline Tropfen und Proteinballen der Leberzellen in der Peripherie eines Leberläppchens. Dissoziation der Zellen

— einerseits in den Glomeruli und Tubuli, andererseits in den Interstitien und in den Gefäßen. Als leichtere Veränderungen an den Glomeruli können wir ein vorübergehendes Anschwellen der deckenden Zellen des visceralen Blattes und an manchen Stellen eine leichte Vermehrung der endothelialen Kerne anführen. Unter bestimmten Bedingungen entwickelt sich allmählich eine Vermehrung des Mesangiums bis zum völligen Bild der intracapillaren Glomerulosklerosis (Abb. 5 und 6). Unserer Ansicht nach bietet der Mechanismus ihrer Entstehung eine Analogie zu der Erweiterung der infiltrierten Disse-Räume in der Leber. Für Albumine ist unter normalen Umständen das Durchdringen der Basalmembranen nicht beschwerlich. Falls es jedoch infolge chroni-

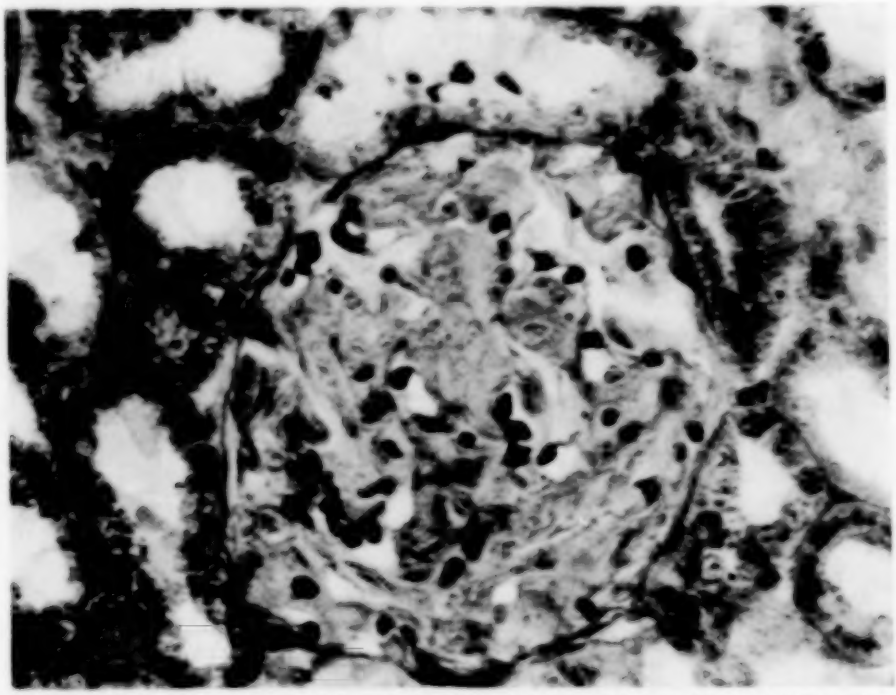


Abb. 5. Kaninchen Nr. 23. Haidenheinsches Hämatoxilin. 165×. Glomerulus mit intercapillärer Glomerulosklerose

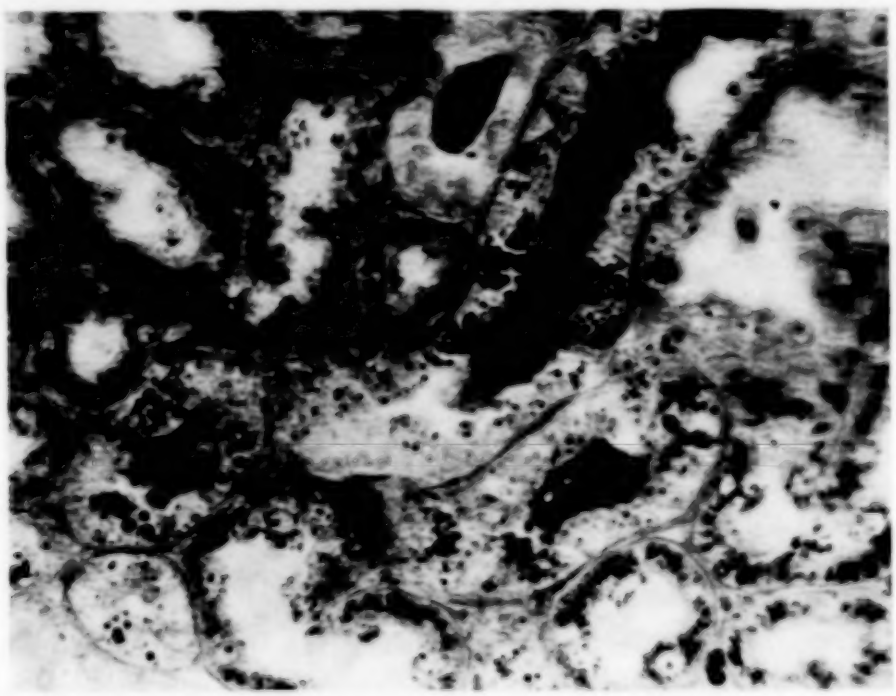


Abb. 6. Kaninchen Nr. 23. Niere. Mallorysches Phosphowolframhämatoxilin. 165×. Hyalintropfige Degeneration der Zellen der proximalen Tubuli

scher Dysorie zu einer Senkung der Albumine des Plasmas kommt, binden sich die toxischen Produkte auch an Globuline (Konopík 1957, Hořejší 1956, u. a.); diese verlassen dann auch in größerem Maße die

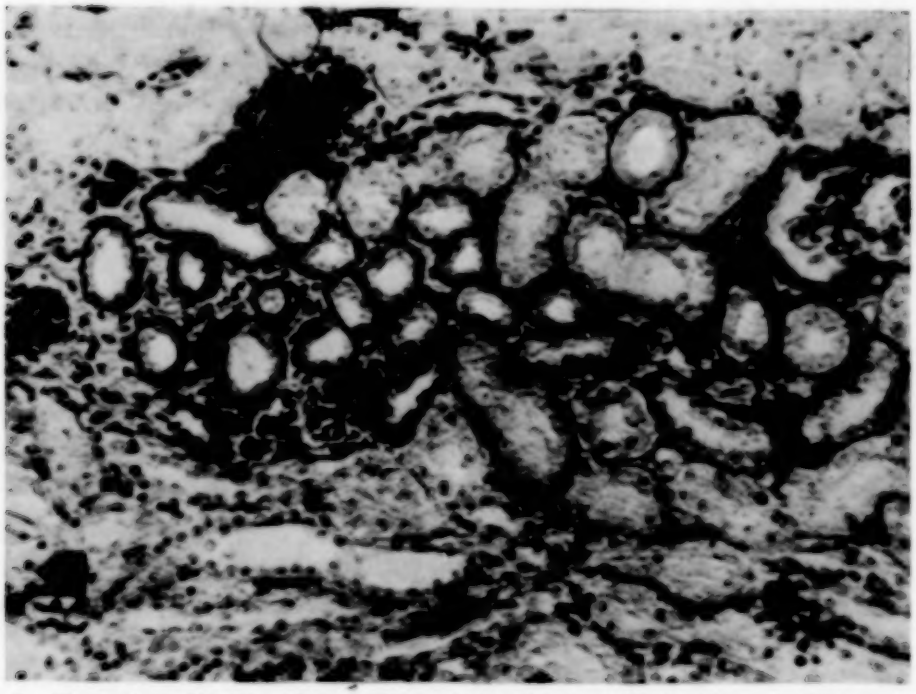


Abb. 7. Kaninchen Nr. 22. Niere. Weigertsche Fibrinmethode 80×. Imbibierte Basalmembranen in der nächsten Umgebung der dilatierten Vene

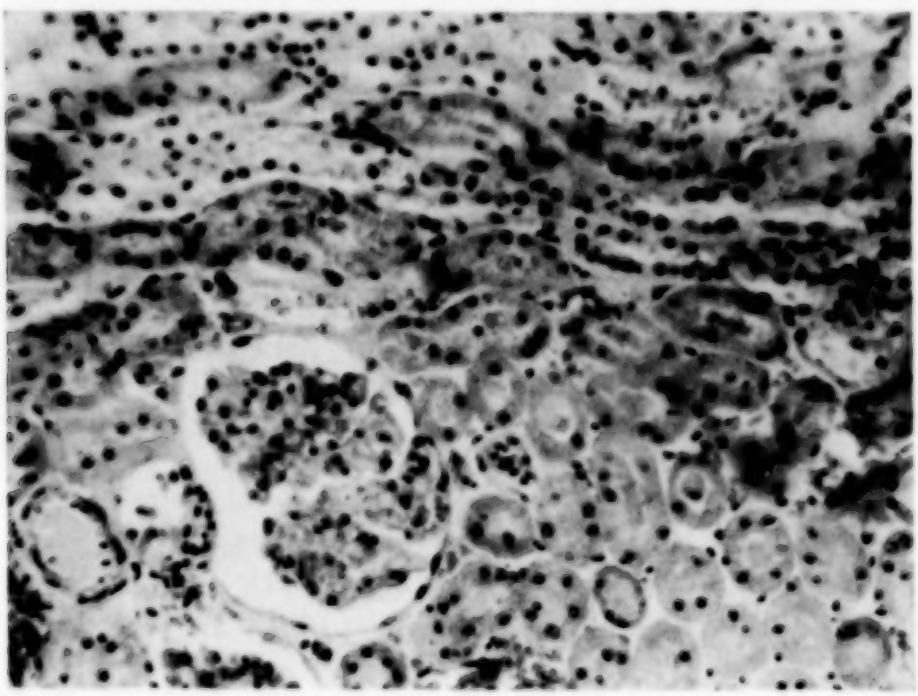


Abb. 8. Kaninchen Nr. 29. Niere. Hämatoxilin-Eosin. 80×. Interstitielles Ödem ohne Infiltratzellen. Erweiterte Mesangia der Glomeruli

Capillaren, werden aber beschwerlicher weggeschwemmt. In den Glomeruli häufen sie sich daher an Stellen, wo für den Abfluß die schlechtesten Bedingungen bestehen: am Anfang im Mesangium, später, nach

Vergrößerung der Capillarläppchen, auch an den oberflächlichen Seiten der Capillaren und am spätesten an den freien Seiten, d. h. an den Stellen, welche in die Lumina der Glomeruli gerichtet sind. Eine zweite Gruppe von Veränderungen stellt das interstitielle Ödem dar, welches hauptsächlich an der Grenze zwischen Rinde und Mark lokalisiert ist. Dieses ist durch die Anhäufung der Proteine im Gewebe bedingt, da der Abfluß mittels der Lymphe versagt. Für diese Auslegung zeugt die typische Lokalisierung der ausdrucksvollsten Veränderungen in der Umgebung der größeren, übermäßig mit Blut gefüllten Venen (Abb. 7 und 8).

Die Zeichen der erhöhten Permeabilität mit mehr oder weniger gekennzeichneten histopathologischen Veränderungen beschränken sich nicht nur auf die Detoxikationsorgane, sondern betreffen auch weitere untersuchte Organe. Wir fanden herdförmige Lungenödeme, leichte Myokardödeme, verbunden mit Hyperplasie der adventitiellen Zellen usw., weiters Veränderungen in den Nebennieren, in der Milz und schließlich im ZNS. Was die Veränderungen im Gehirn betrifft, muß die Anwesenheit der erhöhten Menge der Proteine unbedingt die Permeabilität der hämatoencephalen Barriere stark erschweren, sowohl für den Sauerstoff, als auch für die übrigen physiologisch wichtigen Stoffe, wodurch es zu unspezifischen, anoxämischen Veränderungen der Ganglienzellen und zum Hirnödem kommt, wie es schon früher von Fischer und Michalová (1956) beschrieben wurde. Dies bestätigen auch die Befunde von Bartoníček (1957, 1958) bei der Untersuchung von $CS_2$ in den Organen weißer Ratten.

## Diskussion

Die Erhöhung des Cholesterolspiegels im Blut und verschiedene degenerative Veränderungen insbesondere des Leberparenchyms und der Niere nach der Einwirkung von Schwefelkohlenstoff sind schon früher beschrieben worden (Kazakewitsch 1954 u. a.). Meistens sind jedoch diese Befunde als eine Folge von arteriosklerotischen Veränderungen (Attinger 1952 u. a.) ausgelegt worden, die entweder durch $CS_2$ direkt hervorgerufen oder durch seine Wirkung beschleunigt worden sind. Auf Grund unserer histologischen Analyse nehmen wir an, daß die Gefäßveränderungen im Sinne der Arteriosklerose nicht primärer Natur sind, sondern mit den übrigen Veränderungen eine gemeinsame Genesis haben. Die Veränderungen, welche am ausdruckvollsten in der Leber entstehen, müssen als eine direkte Folge eines dekompensierten Detoxikationsprozesses betrachtet werden und können als Detoxikationshepatose bezeichnet werden. Außer der labilen physikalischen Bindung von $CS_2$ an die lipoide Fraktion des Plasmas muß man annehmen, daß ähnlich wie andere Stoffe (Färbemittel, Medikamente, anorganische

Ionte u. ä.) der Schwefelkohlenstoff vorwiegend an die Proteinfraktion des Plasmas gebunden ist (Souček 1956 und Mádlo 1956). Die so bei chronischer Intoxikation entstandenen toxischen Proteinkomplexe stören allgemein die Permeabilität der Capillaren, welche die erste Voraussetzung des Detoxikationsprozesses ist und rufen so von Beginn an alle früher beschriebenen histopathologischen Veränderungen hervor.

Es besteht kein Zweifel darüber, daß die Veränderungen des Endothels, welche zur erhöhten Permeabilität der Capillaren führt, auch in den Arterien zur Geltung kommt. Zum Unterschied von anderen Autoren beobachteten wir jedoch keine Zeichen von für Arteriosklerose typischen Veränderungen (nur Ödeme der Wände und der Umgebung der Blutgefäße und ganz ausnahmsweise Anschwellung der Intima). Wir nehmen daher an, daß zur Entstehung der typischen Arteriosklerose, wie sie bei den mit Schwefelkohlenstoff arbeitenden Personen beobachtet worden ist, noch weitere Faktoren notwendig sind wie Hyperlipämie und Steigerung des Blutdruckes, welche jedoch nicht eine unbedingte Begleiterscheinung der chronischen Schwefelkohlenstoffintoxikation sein müssen.

Von diesem Standpunkt aus betrachten wir auch die Erhöhung des Cholesterolspiegels in unserem Versuch nicht als Begleiterscheinung einer Arteriosklerose, sondern als Folge der primären Störung des Leberparenchyms. Für diese Hypothese spricht auch die Tatsache, daß wir keine wesentlichen Veränderungen des Blutdrucks nachweisen konnten. Der Mechanismus der Entstehung der Lebercholesterolämie ist nicht ganz aufgeklärt. Sturm (1952) u. a. denken an einen endokrinen Faktor in der Leber, welcher den lipoiden Metabolismus reguliert. Andere Autoren (Beumer und Lehmann 1923, Chauffard 1920 u. a.) schreiben den Nebennieren eine besondere Funktion bei der Regulierung des Cholesterolmetabolismus zu. Schließlich ist es möglich anzunehmen, daß im Falle der Intoxikation die Vermehrung der Lipoide im Blut sekundär auch dadurch zustande kommt, daß der Organismus primär die Proteine, welche im erhöhten Maße den Geweben zugeführt wurden, abbaut.

Abschließend ist es möglich, folgendes zu sagen: Abgesehen von der unzweifelhaften ernsten und spezifischen neurotoxischen Wirkung des $CS_2$ ist es notwendig, in erhöhtem Maße seine organotoxische Wirkung einer näheren Analyse zu unterziehen. Insbesondere gilt dies für die Leber und Nieren. Soweit wir im Schrifttum feststellen konnten, macht nur Sépchat (1953) auf die erhöhte Gefahr der Arbeit mit $CS_2$ bei Leberschädigungen aufmerksam, unserer Ansicht nach ist in allen Fällen, wo Erkrankungen dieser Organe in der Anamnese nachweisbar sind, Vorsicht bei der Exposition gegenüber $CS_2$ erforderlich.

## Zusammenfassung

An 15 Kaninchen (10 Versuchs- und 5 Kontrolltiere) wurde der Einfluß von parenteral appliziertem $CS_2$ im Verlaufe von 7 Monaten mittels physiologischer, biochemischer und histologischer Indicatoren untersucht.

Verfolgt wurden Gewichtskurven, Blutdruck, Ascorbinsäure, Cholesterol, Brenztraubensäure und Vakatsauerstoff. Alle inneren Organe wurden einer histologischen Analyse unterzogen.

Der Blutdruck zeigte keine wesentlichen Veränderungen. Von den biochemischen Indicatoren wurde eine auffallende Erhöhung des Cholesterolspiegels im Blute festgestellt. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß diese Veränderung hepatalen Ursprungs ist.

Im Vordergrund des histologischen Bildes steht eine generalisierte Störung der capillaren Permeabilität, welche am ausdruckvollsten in den Detoxikationsorganen — Leber und Nieren — nachzuweisen ist. In der Leber kommt es zu Verlust von Glykogen, Dilatation von Gallencapillaren, erhöhter Abnützung von Zellen bis zur Atrophie der Balken und steigender Lipofuscinpigmentation. Infolge der Dekompensation häufen sich die Proteine in den Disse-Räumen der Peripherie der Läppchen und in Form von verschiedenen Inklusionen im Körper der Leberzellen. — In den Nieren dringen die Proteine in den primären Harn durch und nach einer bestimmten Zeit entwickelt sich eine diffuse intercapilläre Glomerulosklerose.


## Literatur


Altmann, H. W., u. J. Kühn: Zur Pathogenese der Albuminocholie. Klin. Wschr. **1949**. — Attinger, E.: Chronische Schwefelkohlenstoffvergiftung unter dem Bilde einer schweren Gefäßkrankheit. Schweiz. med. Wschr. **1952**, 829. — Bartoníček, V.: Distribuce sirouhlíku v celé krvi, mozku a nadledvinkách v časovém průběhu při parenterální aplikaci u bílých krys. Pracov. Lék. **9**, 28—30 (1957). — Distribuce volného a kyselou hydrolysou odštěpeného vázaného sirouhlíku v orgánech bílé krysy. Pracov. Lék. **1958** (im Druck). — Beumer, H., u. Fr. Lehmann: Über die Cholesterinbildung im Tierkörper. Z. ges. exp. Med. **37**, 274 (1923). — Chauffard, A., G. Laroche et A. Gricaud: Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. Ann. Méd. **8**, 3, 149 (1920). — Devoto, L.: Schwefelkohlenstoff und Nebenniere (Addisonsche Krankheit?). Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **5**, 429 (1934). — Fabre, R., P. Korman, A. Fabre and P. Vaquier: Toxicological researches on carbondisulphide poisoning. Arch. industr. Hyg. **3**, 107 (1951). — Fischer, J., a C. Michalová: Sledování histologických změn v centrálním nervovém systému u krys a morčat po exposici v sirouhlíku. Pracov. Lék. **8**, 16—19 (1956). — Hanusová, V., a C. Michalová: Některé poznatky při vyšetřování vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u pracujících s olovem. Čas. Lék. česk. **95**, 1409—1412 (1956). — Hořejší, J.: Základy chemického vyšetřování ve vnitřním lékařství, S. 254. Praha 1953. — Hořejši, J., J. Kořínek, Č. Michalec, L. Mirčevová, V. Slavíková, R. Smetana u. M. Šťastný: Bílkoviny krevní plasmy. Praha 1956. — Jakowskaja, B. J., i E. A. Krajko: Bionsintěz

vitamina C v projavleniji regulativnych svojstv organizma. Biochimija **17**, 2, 161 (1952). — JIRGL, V.: Příspěvek ke stanovení celkového cholesterolu v krevním seru. Čas. Lék. česk. **41**, 1308 (1951). — KASCHTSCHEWSKAJA, L. A.: Vlijanije silnogo zvukuvo razdraženija na soderžanije askorbinovoj kisloty v tkánijach v moče bielych krys. Bjul. exp. biol. med. **37**, 3 (1954). — KAZAKEWITSCH, M. A.: K klinike chroničeskoj intoxikaciji serouglerodom. Trudy AMN SSSR-Klinika i patologija professionalnych nejrointoksikacij. S. 78—88. Moskva 1954. — KONOPÍK, J.: Detoxikační mechanismus kožních zánětů. Praha 1957. — MÁDLO, ZD., u. B. SOUČEK: Reaktion des Schwefelkohlenstoffes mit Proteinen. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 554—557 (1956). — Normální hladina sulfhydrylových látek v lidském krevním seru. Čas. Lék. česk. **95**, 600—602 (1956). — MICHALOVÁ, C., u. Z. FRÝDL: Veränderungen der höheren Nerventätigkeit und einiger humoraler Faktoren nach parenteraler Intoxikation des Kaninchens mit Schwefelkohlenstoff. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 553—564 (1957). — MICHALOVÁ, C., a V. HANUSOVÁ: Některé poznatky při vyšetřování vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u pracujících s trichlorethylenem. Čas. Lék. česk. **95**, 1167—1172 (1956). — MICHALOVÁ, C., a M. HORVÁTH: Některé poznatky při komplexním vyšetření vyšší nervové činnosti a několika humorálních faktorů u průmyslových intoxikací. Čas. Lék. česk. **95**, 1160—1167 (1956). — MODEL, L. M.: Opredělenije Vakat-kisleroda. Laboratornaja praktika **4**, 11 (1941). — MUSTAFAJEW, M. A.: Vlijanije tormoženija kory golovnogo mozga na cholesterinovij obměn. Dokl. Akad. Nauk Azerb. SSSR. **11**, 365 (1955). — SCHAFFERT, R. R., and G. R. KINGSLEY: Method for total ascorbic acid. J. Biochem. (Tokyo) **212**, 1, 59—68 (1955). — SEPCHAT, G.: Le sulphocarbinisme. Arch. Mal. prof. **14**, 437 (1953). — SOUČEK, B., a ZD. MÁDLO: Vstřebávání metabolismus a působení sirouhlíku v organismu. Pracov. Lék. **6**, 11 (1954). — Détermination des groupes sulphhydriles dans le serum des cobayes après l'exposition a $CS_2$. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **37**, 1373 (1955). — Dithiocarbamincarbonsäuren als Abbauprodukte des Schwefelkohlenstoffs. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 511—521 (1956). — SOUČEK, B., a E. PAVELKOVÁ: Vstřebávání a vylučování $CS_2$ u lidí v dlouhodobých pokusech. Pracov Lék. **5**, 181 (1953). — STURM, A.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Jena: Gustav Fischer 1951. — TEISINGER, J., a B. SOUČEK: O vstřebávání a vylučování sirouhlíku u člověka. Čas. Lék. česk. **86**, 953 (1948).

Dr. C. MICHALOVÁ,
Praha II (ČSR.), Ke Karlovu 4

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 666—696 (1959)

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Symanski)

# Zur Frage der Staubgefährdung in den Sinteranlagen saarländischer Eisenhüttenwerke*

Von

**H. Drasche**, Saarbrücken

Mit 11 Textabbildungen

*(Eingegangen am 23. Oktober 1958)*

Unter den zahlreichen berufsbedingten Noxen nehmen zweifellos die sog. Industriestäube eine bedeutende Stellung ein. Dies wird nicht zuletzt durch die Tatsache veranschaulicht, daß auch heute noch die Pneumokoniosen rein zahlenmäßig an erster Stelle in der Reihe der Berufskrankheiten auf der ganzen Welt stehen. Es handelt sich hierbei überwiegend um die im Zusammenhang mit dem Kohlenbergbau auftretende Anthrako-Silikose.

Daneben kennen wir schon seit längerer Zeit verschiedene Tätigkeiten in der *eisengewinnenden* und *eisenweiterverarbeitenden* Industrie, welche mit einer gesundheitlichen Gefährdung durch kieselsäurehaltige Stäube verbunden sind. Es ist damit hauptsächlich an die Arbeit der Ofenmaurer, der Gußputzer, der Former und der Sandstrahler gedacht.

Erst im Verlaufe der letzten 5 Jahre lenkten mehrere Autoren die Aufmerksamkeit auf eine ausschließlich in der eisengewinnenden Industrie auftretende Gesundheitsgefährdung der dort Beschäftigten durch Gichtstaub (Arnold, Portheine) und durch Sinterstaub (Symanski). Wenngleich es sich dabei nur um vereinzelte Beobachtungen handelte, so boten doch die erhobenen Befunde *hinreichenden Anlaß* zu einer *eingehenden Untersuchung*, nicht zuletzt im Hinblick auf die sich ständig erhöhende Produktion und die damit verbundene Zunahme der Zahl der Beschäftigten, welche besonders in den Sinteranlagen dauernd in einer Atmosphäre mit erhöhtem Staubgehalt arbeiten.

## Technische Vorbemerkungen

Der Gegenstand unserer Untersuchungen, der *Sinterstaub*, nimmt nun, ebenso wie der Gichtstaub, in der Reihe der bis jetzt bekannten Industriestäube eine gewisse Sonderstellung ein, welche einige Hinweise zu den technischen Grundlagen seiner Entstehung erfordert. Da auch dem Gichtstaub im Rahmen der Sinterproduktion eine wesentliche Bedeutung zukommt, werden auch gleichzeitig die entsprechenden technischen Einzelheiten seiner Entstehung mit berücksichtigt.

* Mit einer finanziellen Beihilfe der Hohen Behörde der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl durchgeführte Forschungsarbeit.

Beide Staubarten sind Produkte, welche im Rahmen der Roheisengewinnung anfallen. Während jedoch bereits seit der Mitte des vergangenen Jahrhunderts immer größere Mengen an Gichtstaub infolge der Zunahme der Abmessungen der Hochöfen gewonnen wurden und noch bis vor 3 Jahrzehnten als nicht verwertbares Nebenprodukt auf den Halden gelagert wurde, zwang der ständig wachsende Bedarf an Eisen und Stahl, der gleichzeitige Rohstoffmangel und der zunehmende Anfall an Feinerz infolge fortschreitender Mechanisierung der Abbaumethoden, neue Methoden der Verwertung dieser oben genannten Produkte zu entwickeln. Beim *Sinterverfahren* handelt es sich nun um eine Weiterentwicklung des schon länger bekannten Prinzips des Röstofens, wie er beispielsweise gegenwärtig in der Siegerländer Eisenhüttenindustrie verwendet wird. Die konstruktive Anordnung einer Sinteranlage ermöglicht jedoch nicht nur die Wiedernutzbarmachung der oben erwähnten fein-, bzw. feinstkörnigen Nebenprodukte mit hohem (bis zu 40%) Eisengehalt, sondern auch gleichzeitig einen Tagesdurchsatz, welcher ein Vielfaches von dem eines Röstofens beträgt.

In der Praxis haben sich 3 verschiedene Verfahren eingebürgert. Es gibt Bandsinteranlagen, Pfannensinteranlagen und Anlagen nach dem Drehtrommelprinzip. Wenn im weiteren Verlauf dieser Ausführungen von Sinteranlagen die Rede ist, so wird jeweils auf das Prinzip der Bandsinteranlage, welches in 4 der 5 saarländischen Hüttenwerke zur Anwendung gelangt, Bezug genommen.

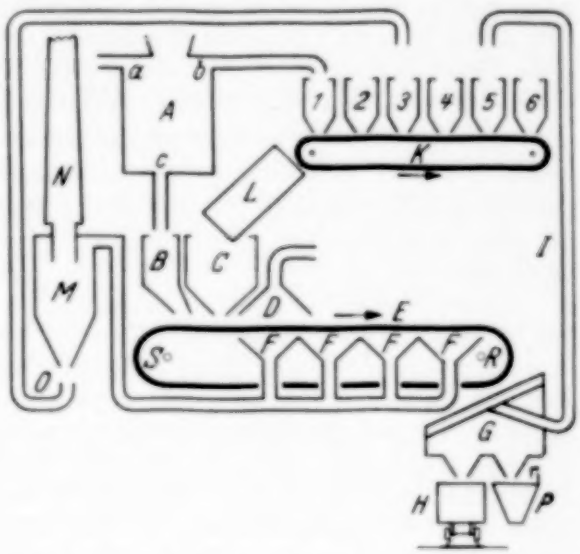



Abb. 1. Produktionsvorgänge in einer Bandsinteranlage (Erklärung im Text)

Das in Abb. 1 wiedergegebene Schema erläutert die Produktionsvorgänge in einer Bandsinteranlage.

Auf dem Mischband (*K*) wird die sog. Mischung zusammengestellt. In allen Hütten bestehen für diesen Vorgang eigene Mischanlagen in enger räumlicher Verbindung mit der Sinteranlage. Aus mehreren Vorratsbunkern (*1*—*6*) wird mit Hilfe von Drehtellern dem darunter befindlichen Mischband kontinuierlich eine genau dosierte Menge der einzelnen Komponenten der Sintermischung zugeführt. Im vorliegenden Schema sind nur die wichtigsten Bestandteile der Sintermischung erwähnt. So wird z. B. in Bunker *1* das in der Erzbrechanlage (*A*) anfallende oder auch direkt von den Erzgruben bezogene Feinerz in der Korngrößenordnung zwischen 0—15 mm ⌀ gesammelt. Bunker *2* enthält feingemahlenen Koks, welcher als Brennmaterial der Mischung beigefügt wird, Bunker *3* wird mit Gichtstaub oder, wie in unserem Schema angegeben, zeitweilig auch mit Zyklonstaub aus der eigenen Produktion beschickt. Bunker *4* enthält die für den Sinterprozeß erforderlichen Zuschläge in Form von feinkörnigem Kalkgestein (CaO), aus dem Bunker *5* wird das sog. Rückgut, d. h. der Anteil des Sintergutes, welches bei der Trennung in der Siebanlage (*G*) in einer Größenordnung unter 8 mm ⌀ anfällt, der Mischung beigefügt. Ein weiterer Bunker (*6*) ist schließlich für Walzensinter oder Abbrände mit hohem Fe-Gehalt vorgesehen.

Obwohl die Reihenfolge der einzelnen Bunker so getroffen wurde, daß nach Zugabe einer trocknen und staubentwickelnden Mischungskomponente jeweils eine solche mit höherem Feuchtigkeitsgehalt und größerem Korndurchmesser folgt, so daß gewissermaßen eine Bedeckung des staubenden Materials stattfindet, so läßt es sich doch nicht immer vermeiden, daß staubförmige und trockene Produkte (Gichtstaub, Zyklonstaub, Rückgut und unter Umständen auch trockenes Feinerz) im Augenblick der Aufgabe auf das Mischband Ursache einer mehr oder weniger starken Raumverstaubung sind. Dies gilt, wie bereits angeführt, vor allem für den Gichtstaub, den Zyklonstaub und für das Rückgut. Neben der feinkörnigen Struktur dieses Materials kommt hier der erhöhten Temperatur desselben (z. B.: Rückgut bei offener Förderung bis zu 80°C, bei geschlossener Förderung in sog. „Redler"-Förderern bis zu 250°C) infolge der dabei auftretenden Wärmekonvektion, welche die in der Mischung enthaltenen feinsten Staubteilchen in die Raumluft mitreißt, eine besondere Bedeutung zu. Demgegenüber verhindert der natürliche Feuchtigkeitsgehalt und das gröbere Korn von Koks, Kalk und vielfach auch von Feinerz das Freiwerden von staubförmigen Bestandteilen.

Vom Mischband werden die einzelnen Rohstoffe in die Mischtrommel (*L*) befördert, wo sie durchgemengt und angefeuchtet werden. Die fertige Mischung enthält nur Bestandteile bis zu einer maximalen Korngröße von 15 mm ⌀. Aus der Mischtrommel wird die Mischung entweder mit Hilfe von Greifern oder von Förderbändern in einen Vorratsbunker (*C*) befördert.

Dieser Bunker befindet sich unmittelbar über dem Sinterband (*E*), vom Techniker als Wanderrost bezeichnet. Dieses Sinterband besteht aus einer Vielzahl von rostartig ausgebildeten Einzelgliedern, hat eine durchschnittliche Länge von Achse *A* bis Achse *R* von 20—25 m und ist etwa 1,5—2,5 m breit. Dieses endlose Band bewegt sich (in Pfeilrichtung) mit einer Geschwindigkeit von 2,0—2,5 m/min. Auf das Band wird zunächst aus dem Bunker *B* der sog. Rostbelag aufgebracht. Es handelt sich dabei um Eisenerz in einer Körnung zwischen 20—25 mm ⌀, welches bei der Zerkleinerung des Groberzes in der Brechanlage (*A*) anfällt und das Durchfallen der nachfolgend aufgebrachten Sintermischung durch die Spalten des Wanderrostes verhindert. Aus dem Bunker *C* wird anschließend die Sintermischung kontinuierlich in einer Schütthöhe von 25—30 cm aufgebracht. Im Bereich des haubenartig ausgebildeten Brenners (*D*) wird die Sintermischung durch eine Gasflamme auf eine Temperatur zwischen 1050—1150°C erhitzt. In diesem Temperaturbereich geht der eigentliche Sinterprozeß vor sich, es kommt dabei zu einer oberflächlichen Reduktion der Eisenoxyde, dieselben erlangen eine teigige Konsistenz und verbacken zu größeren Stücken, der Techniker spricht von einem „Sinterkuchen". Unterhalb des Sinterbandes befinden sich die Absaugvorrichtungen (*F*), welche während des Weiterwanderns der Mischung mit dem Band einen kontinuierlichen Luftstrom aus der Raumluft durch den Sinterkuchen aufrechterhalten und so den Sinterprozeß auch nach Verlassen der Brennerzone weiter fördern. Diese starke Luftströmung reißt unvermeidlich eine große Menge staubförmiger Bestandteile aus der Mischung mit sich. Von Weilandt u. Mitarb. wird beispielsweise die Menge des von der Absaugung mitgerissenen Staubes mit 27,4 kg/t Sinter angegeben. Bei einer Tagesproduktion von etwa 2000 t Sinter entspräche dies einem Staubanfall von 54,8 t pro Tag, wobei es sich im wesentlichen um Staub mit hohem Fe-Gehalt handelt. Die Rückgewinnung dieses Staubes erfolgt in der Zyklonanlage (*M*) je nach Abscheideleistung derselben bis zu 95%, der Rest, bei dem es sich vorwiegend um Feinststäube in der Größenordnung unter 40 $\mu$ handelt, entweicht durch den Schornstein (*N*) in die Atmosphäre. Eine Abscheideleistung von 95% ist als Idealfall anzusehen, dürfte jedoch besonders bei älteren Anlagen, so wie in der saarländischen Eisenhüttenindustrie, nicht erreicht werden.

Am Umkehrpunkt des Bandes (*R*) fällt der Sinterkuchen in eine unmittelbar darunter befindliche Separieranlage (*G*). Dieselbe arbeitet entweder nach dem Prinzip des Rüttelsiebes (Wuchter, Wuchtförderer) oder ist als rotierende Siebtrommel ausgebildet. Die Anlage dient dazu, den grobstückigen und damit hochofengängigen Sinter herab bis zu einer Korngröße von 8 mm ∅ von den feineren, z.T. auch staubförmigen Anteilen zu trennen. Der hochofengängige Sinter wird aus Bunkern je nach den örtlichen Verhältnissen in Talbot- oder Hängebahnwagen (*H* und *P*) gezapft und anschließend dem Hochofen zugeführt. Die feinkörnigen Anteile des Sinters bis zu einer maximalen Korngröße von 8 mm ∅ werden als Rückgut entweder auf offenen Förderbändern oder auch mit Hilfe von geschlossenen Redler-Förderern (*J*) wieder in die Mischanlage zurückbefördert und dort der Sintermischung zugesetzt.

Daß die *Erzeugung von Sinter nicht ein Nebenzweig* der eisengewinnenden Industrie ist, mag durch einige Zahlen erläutert werden: Bei einer Roheisenerzeugng von etwa 12 Mill. Tonnen im Bundesgebiet im Jahre 1952 betrug nach Stang die Sinterproduktion für das gleiche Jahr 8 Mill. Tonnen. Im Saarland wurden beispielsweise im Jahre 1952 3 Mill. Tonnen Sinter erzeugt. Entsprechende Vergleichszahlen für die Vereinigten Staaten lauten 24 Mill. Tonnen Sinter bei einer Roheisenerzeugung von 68 Mill. Tonnen. Verfolgt man gleichzeitig die Produktionszahlen über mehrere Jahre, so ist eine kontinuierliche Steigerung erkennbar, welche auch in der Zukunft kaum eine Einschränkung erfahren dürfte, zumal es das Fernziel der Eisenhüttentechnik ist, Hochöfen grundsätzlich nur mit Sinter zu beschicken, um dadurch einerseits eine Abkürzung des Hochofenprozesses, andererseits eine möglichst vollkommene Ausnützung aller Rohstoffe zu erreichen.

Was nun die hier im Saarland bestehende Situation betrifft, so sind 4 der 5 saarländischen Eisenhüttenwerke mit einer Sinteranlage ausgerüstet. Die erste Sinteranlage wurde im Jahre 1929 in Betrieb genommen, die weiteren folgten bis zum Jahre 1939. Es handelt sich in allen Hütten um Bandsinteranlagen, davon 1 Anlage mit 1 Band, 2 Anlagen mit je 2 Bändern und 1 Anlage mit 4 Bändern.

Für unsere Untersuchungen erschien es von entscheidender Bedeutung, daß die in den hiesigen Sinteranlagen zur Verarbeitung gelangenden Rohstoffe gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung aufwiesen. Die Erzgrundlage der saarländischen Eisenhüttenindustrie ist nach wie vor die lothringische Minette, über deren Zusammensetzung ausführliche Darstellungen bei deutschen und französischen Autoren (Heim de Balsac, Feil, Dechoux, Landwehr (2), Simonin, Udluft u. Brockamp) vorliegen. Fremde, im wesentlichen schwedische oder marokkanische Erze werden nur zeitweilig und höchstens in einer Menge bis zu 25% neben der Minette verarbeitet. Desgleichen zeigt auch der als Brennstoff der Sintermischung zugesetzte Feinkoks ein im wesentlichen konstantes Mischungsverhältnis aus Saar- und Ruhrkohle.

## Methodik

**1. Beschreibung des untersuchten Personenkreises und der Kriterien der Auswahl.** Alle in den 4 saarländischen Sinteranlagen (im nachfolgenden mit I, II, III und IV bezeichnet) Beschäftigten (Meister, Vorarbeiter, Arbeiter, Maschinisten, Elektriker, Schlosser und Kranfahrer), welche dort länger als 9 Jahre tätig waren, wurden eingehend hinsichtlich ihrer Arbeitsanamnese befragt. Diese Befragung diente hauptsächlich der Ausscheidung aller Personen, welche vor Aufnahme ihrer Tätigkeit in den Sinteranlagen an anderer Stelle steinstaubgefährliche Arbeiten (z. B. im Bergbau, in Gießereibetrieben oder in der keramischen Industrie) verrichtet hatten. Es wurden weiterhin auch alle Personen unberücksichtigt gelassen, welche nicht für die ganze Dauer einer Schicht innerhalb der Sinteranlage beschäftigt waren, z. B. einzelne Handwerker, welche nur fallweise zu Reparaturen herangezogen wurden oder Platzarbeiter, welche keinen ständigen Arbeitsplatz haben.

Unter den gleichen Gesichtspunkten wurden auch alle bereits aus dem Arbeitsverhältnis ausgeschiedenen früheren Beschäftigten, soweit erreichbar, erfaßt.

**2. Röntgenuntersuchung.** Von allen so erfaßten Personen wurden Übersichtsaufnahmen der Brustorgane (35 × 35 cm) angefertigt. Diese Aufnahmen wurden insgesamt 5 erfahrenen Silikosegutachtern unabhängig voneinander zur Befundung vorgelegt. Es wurden nur solche Befunde weiterverwertet, welche von mindestens 4 Untersuchern gleichlautend beurteilt worden waren.

**3. Staubmessungen in den Sinteranlagen.** Mit Hilfe des Konimeters HS (Hasenclever) wurden in allen Sinteranlagen Messungen in stündlichen Intervallen über die Dauer von 6—8 Std vorgenommen[1].

Bei der Auswahl der Meßpunkte wurde darauf geachtet, daß dieselben jeweils einem Arbeitsplatz entsprachen, an dem sich der dort Beschäftigte überwiegend oder ausschließlich für die Dauer einer Schicht aufhielt. Die Probenentnahmen erfolgten immer in einer Höhe von 150—170 cm über dem Erdboden. Betriebspunkte mit offensichtlich sehr starker Verstaubung, an denen sich jedoch Arbeiter nicht für längere Zeit aufzuhalten pflegen, wurden bei der Staubmessung nicht berücksichtigt.

Es wurden weiterhin Staubmessungen mit Hilfe des Thermalpräcipitators sowie gravimetrische Untersuchungen mit Hilfe des Martius-Filtergerätes und der Zyklon-Sonde (Walter (1)] vorgenommen. In Ergänzung dieser direkten Meßmethoden erfolgten Untersuchungen von Proben sedimentierten Staubes. Bei der Probenentnahme wurden folgende Gesichtspunkte beachtet:

1. Die Entnahme erfolgte grundsätzlich von Stellen, welche mindestens 150 bis 170 cm über dem Erdboden lagen.

2. Es wurden solche Stellen bevorzugt, an denen eine ungestörte Sedimentation der Raumstäube vorausgesetzt werden konnte und eine Verunreinigung durch innerbetriebliche Störungen nicht anzunehmen war.

Diese Proben und auch die mit Hilfe des Martius-Filtergerätes und der Zyklonsonde gewonnenen Staubmengen wurden im Staubforschungsinstitut der gewerblichen Berufsgenossenschaften in Bonn untersucht[2].

[1] Herrn Dr. Laufhütte von der Staubbekämpfungsstelle der Saarbergwerke danken wir an dieser Stelle für sein Entgegenkommen und seine Unterstützung bei der Auswertung der Staubproben.

[2] Dem Direktor des Staubforschungsinstitutes der gewerblichen Berufsgenossenschaften in Bonn, Herrn Prof. Dr. Winkel und seinem Mitarbeiter, Herrn Dipl.-Chem. Kühnen sind wir für die Unterstützung unserer Untersuchungen sehr zu Dank verpflichtet.

**4. Ermittlungen über die Dauer und Ursache von Feierschichten infolge Krankheit bei Arbeitern der Sinteranlagen im Vergleich zum Personal der übrigen Hochofenabteilungen.** Infolge der räumlichen Entfernung der 4 gesondert verwalteten Hüttenbetriebe war eine einheitliche klinische und funktionsdiagnostische Untersuchung nicht möglich. Um jedoch Anhaltspunkte über die Auswirkungen langjähriger Arbeit in Räumen mit erhöhter Staubbelastung zu gewinnen, wurden Dauer und Ursachen von Feierschichten bei Sinterarbeitern und den Arbeitern der Hochofenabteilungen der jeweiligen Hütte für das Jahr 1956 einer vergleichenden Untersuchung unterzogen. Das Jahr 1957 konnte für diesen Zweck nicht verwendet werden, da das ab 1. 7. 57 in Kraft getretene Lohnfortzahlungsgesetz und die Grippeepidemie in den Monaten September/Oktober ein nicht den Tatsachen entsprechendes Bild ergeben hätten. Grundlage dieser Untersuchungen bildeten die bei den zuständigen Kreisversicherungsanstalten, d. h. den Krankenkassen als Träger der Krankenversicherung, befindlichen Leistungskarten. Es wurden Feierschichten wegen „Bronchitis", „fieberhafter Bronchitis", „Emphysembronchitis", „Asthma bronchiale" und „Sinusitis" besonders berücksichtigt und mit den Feierschichten wegen aller sonstigen Erkrankungen verglichen. Die Arbeiter der Hochofenabteilungen wurden deshalb zum Vergleich herangezogen, weil in allen Hütten enge räumliche Beziehungen zwischen Sinteranlage und Hochofenabteilung bestehen und damit annähernd vergleichbare klimatische und meteorologische Voraussetzungen vorliegen. Für das Gesamtkollektiv stellt lediglich die Staubbelastung in der Sinteranlage eine wesentliche Differenz innerhalb der sonst annähernd gleichen Umweltbedingungen dar.

## Ergebnisse

**1. Charakteristik des untersuchten Personenkreises.** Zu Vergleichszwecken seien zunächst einige Zahlen über die in der eisengewinnenden und eisenweiterverarbeitenden Industrie des Saarlandes Beschäftigten wiedergegeben.

Die Gesamtzahl aller Arbeiter und Angestellten in diesem Industriezweig betrug im Jahre 1956 42884, davon waren allein in den 5 saarländischen Eisenhüttenwerken 33225 Personen beschäftigt. Diese Zahl entspricht 77,4% aller in der Eisenindustrie Beschäftigten. Im gleichen Jahr waren in den Hochofenabteilungen der 4 saarländischen Hütten mit Sinteranlagen durchschnittlich 1820 Personen tätig. Für die Sinteranlagen selbst, welche organisatorisch den Hochofenbetrieben zugeordnet sind, wurde für das Jahr 1956 eine durchschnittliche Beschäftigtenzahl von 410 = 1,2% der Gesamtbelegschaft aller Eisenhüttenwerke ermittelt.

Dieser zuletzt genannte Personenkreis war nunmehr Gegenstand unserer Untersuchungen.

Da auf Grund bisher vorliegender allgemeiner Erfahrungen wesentliche Befunde bei einer Staubexposition von weniger als 10 Jahren nicht zu erwarten waren, wurden zunächst nur diejenigen Beschäftigten ermittelt, welche 10 und mehr Jahre in den Sinteranlagen tätig waren. Die Zahl dieser Gruppe betrug 162 Arbeiter. Auf Grund der Arbeitsanamnese mußten davon 24 für die weiteren Untersuchungen ausgeschieden werden, da eine Vorbelastung durch eine frühere Tätigkeit in steinstaubgefährlichen Betrieben bestand.

Zu den so verbleibenden 138 Arbeitern wurden im Verlaufe der Untersuchungen noch 2 weitere Personen mit Expositionszeiten von nur 8 Jahren hinzugefügt. In den beiden letztgenannten Fällen waren anläßlich einer Röntgenuntersuchung aus anderer Ursache radiologische Veränderungen im Bereich der Lunge festgestellt worden. Dementsprechend werden die weiteren statistischen Daten immer auf ein *Kollektiv von 140 Personen* bezogen.

Die Erfassung der jetzt noch Beschäftigten war vollständig, während demgegenüber nur etwa 50% der vor Beginn dieser Untersuchung infolge Erreichens der Altersgrenze, infolge Wohnungswechsels oder durch Ableben ausgeschiedenen Arbeiter ermittelt werden konnten. Soweit jedoch aus den noch vorhandenen Unterlagen ersichtlich war, befanden sich unter den nicht erfaßten Arbeitern lediglich solche mit einer maximalen Exposition von 14 Jahren, so daß wesentliche neue Gesichtspunkte bei Erfassung dieser Personen nicht zu erwarten waren.

Die Verteilung dieses Personenkreises mit mindestens 10jähriger Tätigkeit in Sinteranlagen des Saarlandes auf die einzelnen Altersklassen ist aus Abb. 2 ersichtlich.

Auffallend ist die Tatsache, daß 60% der länger beschäftigten Arbeiter in den Sinteranlagen der Altersstufe zwischen 46 und 60 Jahren angehören.

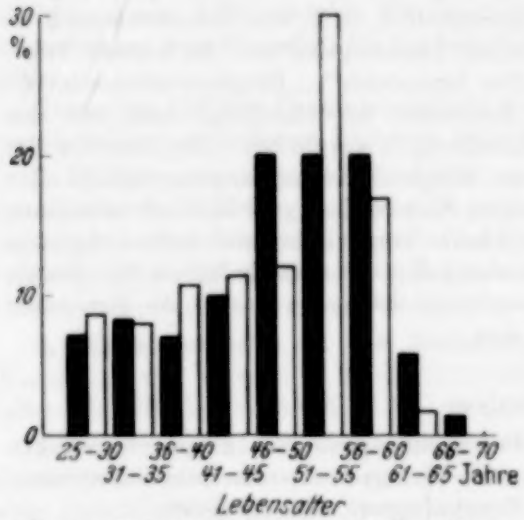



Abb. 2. Gegenüberstellung der Verteilung auf einzelne Altersklassen von 140 Arbeitern der Sinteranlagen und 216 Hochofenarbeitern mit einer Beschäftigungsdauer von mindestens 10 Jahren. ■ Sinteranlage, □ Hochofenbetrieb

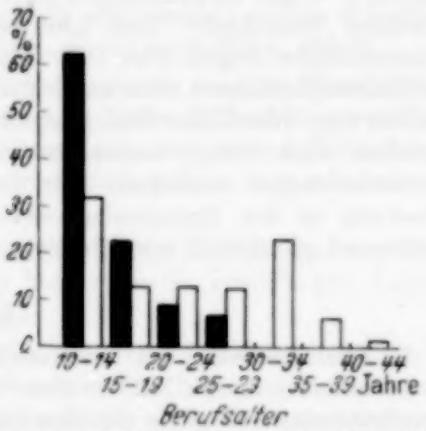



Abb. 3. Gliederung je eines Kollektivs von 140 Arbeitern der Sinteranlagen und 216 Hochofenarbeitern mit mindestens 10jähriger Tätigkeit unter Berücksichtigung der Beschäftigungsdauer an diesen Betriebspunkten. ■ Sinteranlage, □ Hochofenbetrieb

Um zu klären, ob diese Verteilung nur bei dem von uns nach willkürlichen Gesichtspunkten ausgewählten Personenkreis vorliegt oder ob gleiche oder ähnliche Verhältnisse auch bei anderen Berufsgruppen in der Eisenhüttenindustrie bestehen, haben wir *216 Hochofenarbeiter* mit einer Berufstätigkeit von mindestens 10 Jahren *zum Vergleich herangezogen*. Wie aus Abb. 2 ersehen werden kann, umfaßt auch hier die Altersgruppe zwischen 46 und 60 Jahren etwa 60% der Gesamtbelegschaft. Diese Feststellung erscheint im Hinblick auf die noch zu erörternden Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen der oberen Luftwege bei Arbeitern der Sinteranlagen und bei Hochofenarbeitern von wesentlicher Bedeutung.

Ein gänzlich anderes Bild bietet jedoch die Gegenüberstellung dieser beiden Beschäftigungsgruppen unter Berücksichtigung des Berufsalters (Abb. 3).

Unter den langjährig in Sinteranlagen beschäftigten Arbeitern befinden sich 62,8% mit einem Berufsalter zwischen 10 und 14 Jahren, 21,1% mit maximal 19 Jahren, 8,5% mit maximal 24 Jahren und nur 9 Arbeiter = 6,4% sind bereits zwischen 25 und 29 Jahren in diesen Betrieben tätig.

Demgegenüber lag bei 30,9% der Hochofenarbeiter mit mindestens 10jähriger Tätigkeit ein Berufsalter von mindestens 30 Jahren vor, 23,6% waren bereits zwischen 30 und 35 Jahren am gleichen Betriebspunkt beschäftigt, 6,0% zwischen 36 und 40 Jahre und 3 Arbeiter konnten bereits auf eine Beschäftigungsdauer zwischen 40 und 45 Jahren zurückblicken.

Dieses unterschiedliche Verhalten hinsichtlich des Berufsalters wird verständlich, wenn wir die eingangs erwähnten Daten der Aufnahme der Sintererzeugung in den saarländischen Hüttenwerken berücksichtigen. Die maximal *mögliche* Expositionszeit von 29 Jahren wurde erst von einem einzigen Arbeiter erreicht. Wenn demgegenüber die Aufgliederung des Berufsalters einer Gruppe von Hochofenarbeitern Beschäftigungszeiten von 40 und mehr Jahren ergibt, so kann diese Tatsache als Beweis dafür angesehen werden, daß die Sintererzeugung einen relativ jungen, noch in Entwicklung befindlichen Zweig im großen Rahmen der eisengewinnenden Industrie darstellt.

Damit ergibt sich zwangsläufig, daß eine abschließende Beurteilung der Staubgefährdung in den saarländischen Sinteranlagen nur immer mit einem gewissen Vorbehalt getroffen werden kann, besonders, wenn es sich um Entscheidungen hinsichtlich der silikogenen Wirkung der in den Anlagen befindlichen Stäube handelt.

Eine Aufgliederung des Personenkreises langjährig in den Sinteranlagen Beschäftigter unter Berücksichtigung von Lebensalter und Berufsalter zeigt weiterhin eine sich seit Kriegsende anbahnende Umgruppierung der Altersklassen. 106 Arbeiter = 75,7% der Gesamtzahl der mindestens 10 Jahre Beschäftigten (140) hatten das 3. Lebensjahrzehnt bereits vollendet, als sie ihre Tätigkeit in den Sinteranlagen aufnahmen. Die verbleibenden 34 Personen wurden durchwegs erst nach Kriegsende eingestellt, davon hatten 9 Arbeiter das 2. Lebensjahrzehnt noch nicht vollendet, als sie ihre Tätigkeit in den Sinterbetrieben begonnen haben. Es bleibt abzuwarten, ob eine in jüngeren Jahren einsetzende Staubexposition in Sinterbetrieben andere Auswirkungen zeigt, als wie sie im Rahmen dieser Untersuchungen bei Personen, welche erst später ihre Tätigkeit dort aufnahmen, festgestellt werden konnte.

**2. Ergebnisse der Röntgenuntersuchung.** Die Auswertung der 140 Röntgenaufnahmen von Arbeitern mit langjähriger Tätigkeit in Sinteranlagen ergab in 28 Fällen (20%) von der Norm abweichende Befunde.

Wenn man die vorgefundenen Veränderungen mit anderen bereits bekannten krankhaften Lungenbefunden vergleicht, so besteht noch am ehesten eine gewisse Ähnlichkeit mit den Veränderungen, welche bei der Mischstaub-Pneumokoniose des Kohlenbergmannes in den Anfangsstadien angetroffen wird. Neben einer verstärkten reticulären Zeichnung findet sich eine mehr oder weniger ausgedehnte feinfleckige Tüpfelung, gleichmäßig über beide Lungenfelder verteilt, daneben besteht in fast allen Fällen eine Verdichtung des Hilusbereiches beiderseits.

Der hohe Fe-Gehalt des Staubes in den Sinteranlagen legte es nahe, nach Veränderungen zu fahnden, welche als charakteristisch für eine *Siderose* oder eine *Sidero-Silikose* gelten. Es wird dabei auf die feinsprüsselige Tüpfelung Bezug genommen, welche auch bei Fällen ausgedehnter Siderosen diese Eigenart beibehält [Brausch, Feil, Dechoux, Ehrhardt, Güthert, Hagen, Haubricht, Heim de Balsac, Koelsch, Lippert, Even, Ruyssen, Sadoul, Simonin,

Symanski (1)]. In keiner der von uns durchgesehenen Röntgenaufnahmen fanden sich jedoch diese charakteristischen Veränderungen, desgleichen konnten weder eindeutige Massierungen noch Schwielenbildungen, wie sie von Dechoux und Symanski bei Beschäftigten des Eisenerzbergbaues beschrieben wurden, festgestellt werden.

Versucht man, diese Veränderungen in Beziehung zu den gegenwärtig gebräuchlichen Schemata zu setzen, so kann ausgesagt werden, daß alle Fälle mit radiologischen Anomalien das Stadium I des Johannesburger Klassifikationsvorschlages *nicht überschreiten*. Bei Anwendung der internationalen Nomenklatur (Cardiff-Douai) in der Modifikation nach Worth gelangen wir zu folgender Einteilung: 1 s: 14 Fälle, 2 s: 11 Fälle, 3 s: 2 Fälle, 3 m: 1 Fall.

Zwischen Expositionsdauer und Röntgenbefund bestehen folgende Relationen:

Von insgesamt 99 Arbeitern mit einem Berufsalter zwischen 10 und 14 Jahren zeigen 13 = 13,1% radiologische Anomalien, unter 42 Arbeitern mit einer Exposition zwischen 15 und 19 Jahren wurden 8 = 19,0% von der Norm abweichende Befunde angetroffen. 22 Arbeiter mit einer Expositionszeit von mehr als 20 Jahren zeigten in 5 Fällen = 22,7% von der Norm abweichende Befunde.

Wenn man nun gesondert eine Gruppe von 9 Arbeitern mit einem Berufsalter zwischen 25 und 29 Jahren betrachtet, so fanden sich in 5 Fällen, d. h. bei mehr als der Hälfte, radiologische Veränderungen in der oben beschriebenen Art.

Wenngleich die geringe Zahl der Untersuchten eine statistische Auswertung nicht zuläßt, so wird man doch eine Abhängigkeit des Auftretens radiologischer Veränderungen von der Dauer der Staubexposition nicht einfach verneinen können.

Es wurden weiterhin Untersuchungen angestellt, ob ein *Zusammenhang* zwischen der *Art der ausgeübten Tätigkeit* und dem Auftreten von *Veränderungen im Röntgenbild* besteht. Zu diesem Zweck erfolgte eine Aufgliederung des Kollektivs nach folgenden Gesichtspunkten:

Gruppe I: Aufsichtspersonal (Meister, Vorarbeiter).
Gruppe II: Handwerker (Elektriker, Schlosser).
Gruppe III: Arbeiter und Maschinisten.
Gruppe IV: Arbeiter, welche ausschließlich an Betriebspunkten mit hoher Gichtstaubkonzentration beschäftigt wurden.

Bei Aufstellung der einzelnen Tätigkeitsgruppen wurden mit Absicht alle Beschäftigten, welche einer Einwirkung von hohen Gichtstaubkonzentrationen ausgesetzt waren, gesondert betrachtet, zumal die bereits eingangs erwähnten Veröffentlichungen von Arnold und Portheine ausschließlich Gichtstaubzapfer betrafen.

*Tabelle 1*

| | 140 Beschäftigte mit langjähriger Staubexposition | 28 Beschäftigte mit radiologischen Veränderungen |
|---|---|---|
| Gruppe I: | 23 = 16,4% | 6 = 21,4% |
| Gruppe II: | 18 = 12,8% | 3 = 10,7% |
| Gruppe III: | 83 = 59,2% | 15 = 53,0% |
| Gurppe IV: | 16 = 11,4% | 4 = 14,3% |

Wie die Tabelle 1 zeigt, besteht unter den Beschäftigten der Gruppe IV nicht eine Bevorzugung hinsichtlich des Auftretens von radiologischen Anomalien. Dies dürfte jedoch auf folgende 2 Faktoren zurückzuführen sein:

1. besteht schon seit mehreren Jahren in allen Hütten eine erhebliche Fluktuation des Personals an derartig staubexponierten Arbeitsplätzen, so daß langjährige Beschäftigungszeiten nur ausnahmsweise erreicht werden. Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten wir einen einzigen derartigen Fall ermitteln, welcher Gegenstand einer besonderen Veröffentlichung sein wird.

2. ist zu berücksichtigen, daß eine weitgehende Mechanisierung des Zapfvorganges und des Abtransportes des Gichtstaubes in einzelnen Hütten ausgebaut wurde und somit auch die Staubexposition der dort Beschäftigten eingeschränkt werden konnte.

Zur näheren Charakterisierung der beobachteten Röntgenbefunde seien nachfolgend die Übersichtsaufnahmen von 4 Arbeitern wiedergegeben (Abb. 4—7).

Abb. 4. R. J., 61 Jahre, Dauer der Beschäftigung in der Sinteranlage: 28 Jahre

**3. Ergebnisse der Staubmessungen.** Vor Erörterung der einzelnen Meßergebnisse seien einige Bemerkungen über die wichtigsten Staubquellen in einer Bandsinteranlage vorausgeschickt.

Von wesentlicher Bedeutung ist in dieser Richtung die Bandabsaugung, sie ist unentbehrlich für den normalen Ablauf des Sinterprozesses. Inwieweit sich die dort entstehenden Staubmengen innerhalb der Betriebsräume und in der Atmosphäre in unmittelbarer Umgebung der Anlagen bemerkbar machen, hängt von der Leistungsfähigkeit der Rückgewinnungsanlagen, der Zyklone, ab. Daneben bedingt der kontinuierliche Transport großer Rohstoffmengen auf relativ engem Raum weitere Möglichkeiten der Staubentwicklung, so z. B. bei der Aufgabe staubförmiger Rohstoffe auf das Mischband, bei der Entladung von Gichtstaub, beim Abwurf des Sinterkuchens vom Sinterband, in den Sieborganen und beim Zapfen des fertigen Sinters. Demgegenüber spielt das Eintragen von Fremdstäuben aus anderen Betriebsteilen in der Umgebung der Sinteranlage nur eine untergeordnete Rolle. Wir haben es demnach bei den in den Sinterbetrieben

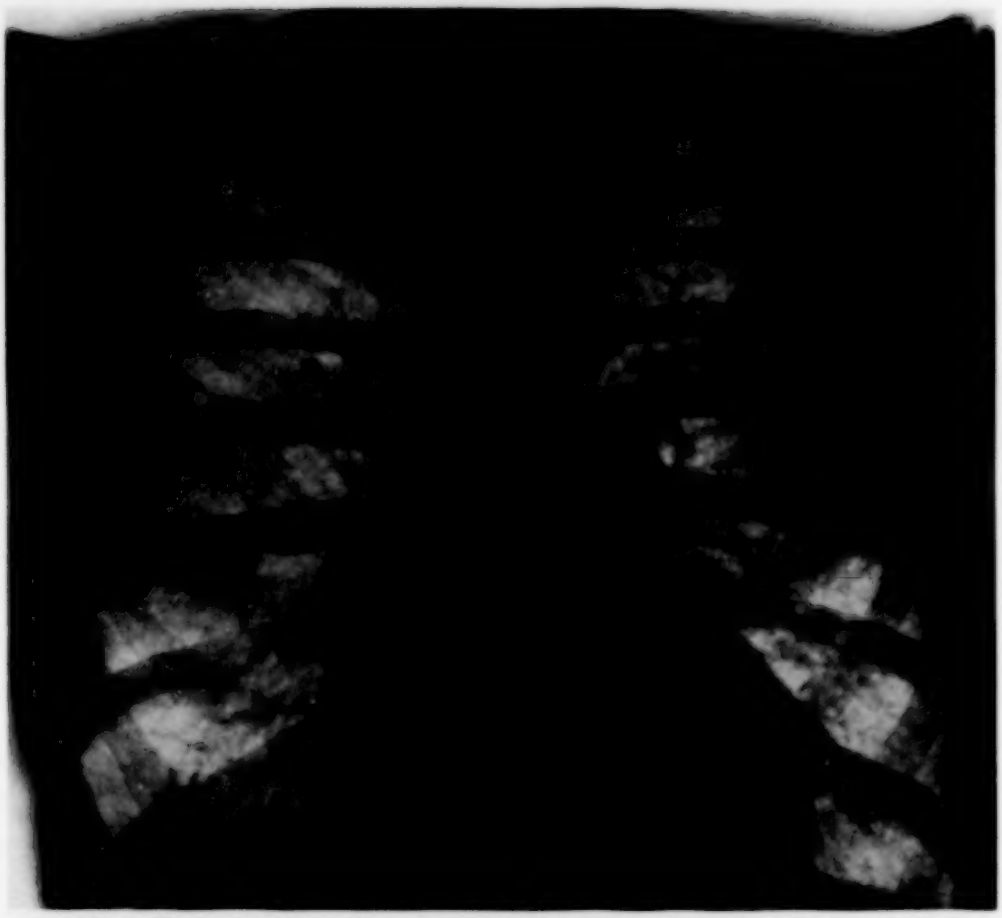


Abb. 5. W. P., 54 Jahre, Dauer der Beschäftigung in der Sinteranlage: 19 Jahre

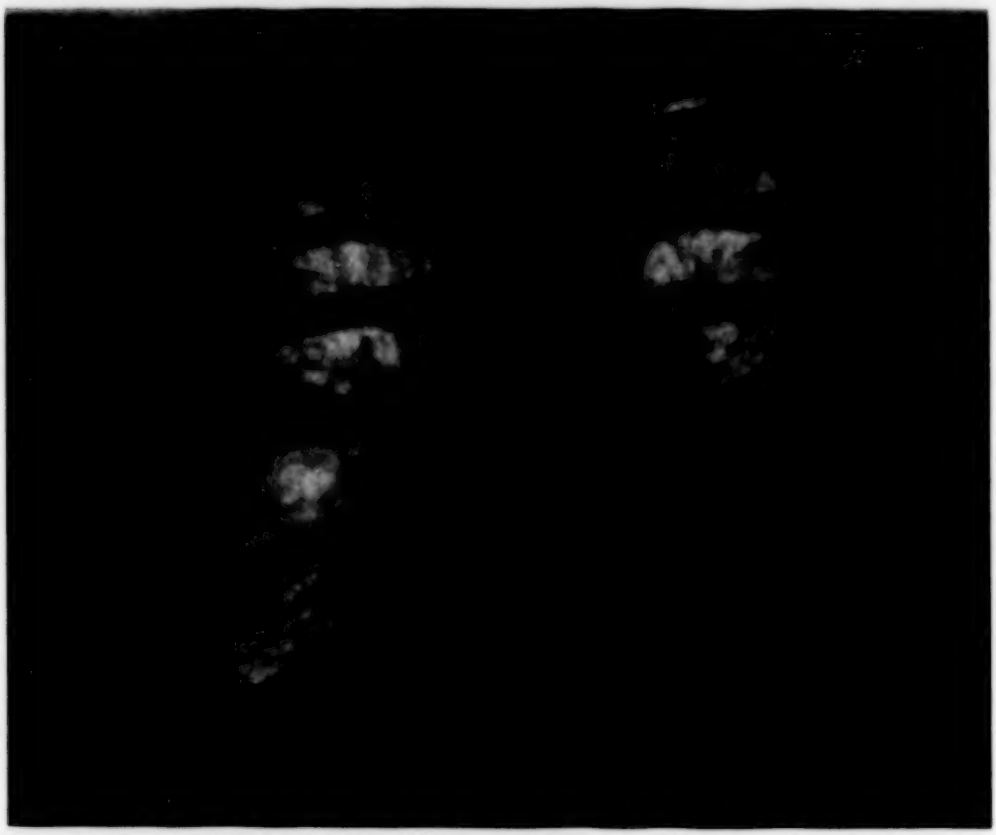


Abb. 6. B. I., 53 Jahre, Dauer der Beschäftigung in der Sinteranlage: 26 Jahre

vorgefundenen Raumstäuben im wesentlichen mit den Bestandteilen des Sinters in feinstverteilter Form zu tun.

Die gemeinsame Rohstoffbasis der saarländischen Hüttenindustrie ergibt bei Anwendung des gleichen Produktionsprinzips (Bandsinteranlage) auch ein vergleichbares Fertigprodukt, wie aus der in Tabelle 2 angegebenen Darstellung der Durchschnittswerte von Sinteranalysen des Jahres 1956 entnommen werden kann.

Abb. 7. Ch. P., 47 Jahre, Dauer der Beschäftigung in der Sinteranlage: 10 Jahre

Eine entsprechende Untersuchung des Zyklonstaubes ergab folgende Durchschnittswerte:

Fe: 38,50%, FeO: 11,03%, $Fe_2O_3$: 42,60%, $SiO_2$: 8,97%, $Al_2O_3$: 4,78%, CaO: 13,90%, MgO: 1,17%, MnO: 0,45%, P: 1,71%.

Im Hinblick auf den Gehalt der Minette an kieselsäurehaltigen Verbindungen, welche je nach Lagerstätte zwischen 7—11% beträgt und auch unter Berücksichtigung des $SiO_2$-Gehaltes des Sinters und des Zyklonstaubes war zunächst die Frage nach dem Gehalt an freier Kieselsäure im sedimentierten Staub von Interesse.

Die Tabelle 3 gibt das Ergebnis einer diesbezüglichen Untersuchung der Korngrößenfraktion $< 100\,\mu$ von 6 verschiedenen Proben sedimentierten Staubes wieder.

Von den unter 1 und 4 genannten Proben des sedimentierten Staubes wurden noch weitere Untersuchungen ausgeführt. Die Originalsubstanz wurde mit HCl zur Entfernung des Eisens gekocht und der Rückstand einer Sedimentationsanalyse nach Andreasen unterzogen. Sämtliche Rückstände der Andreasen-Bestimmung wurden bei 850°C geglüht und die Summe der Glührückstände als Einwaage angegeben. Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Sedimentationsanalyse der eisenfreien Rückstände.

*Tabelle 2*

| | Hütte I % | Hütte II % | Hütte III % | Hütte IV % |
|---|---|---|---|---|
| Fe | 44,85 | 42,3 | 41,12 | 42,42 |
| FeO | 16,55 | 14,6 | 16,65 | 17,20 |
| $Fe_2O_3$ | 34,60 | 44,4 | 40,24 | 41,50 |
| $SiO_2$ | 13,09 | 12,8 | 15,07 | 13,40 |
| $Al_2O_3$ | 4,90 | 6,00 | 8,24 | 5,08 |
| CaO | 14,80 | 13,90 | 13,58 | 13,40 |
| MgO | 1,82 | 1,70 | 2,21 | 1,45 |
| MnO | 0,54 | 0,37 | 0,55 | 0,50 |
| P | 1,90 | 0,78 | 1,76 | 1,65 |

Die hier wiedergegebenen Resultate der Untersuchung sedimentierten Staubes von verschiedenen Betriebspunkten mehrerer Sinteranlagen stehen, was den Gehalt an freier Kieselsäure im Gesamtstaub betrifft, in guter Relation zu den Ergebnissen der weiteren gravimetrischen Bestimmungen, wie sie in Tabelle 5 dargestellt sind.

*Tabelle 3*

| Entnahmestelle | HCl-unlösliche Glührückstände $< 100\,\mu$ % | Freie Kieselsäure in der Fraktion $< 100\,\mu$ % | Freie Kieselsäure im Gesamtstaub % |
|---|---|---|---|
| 1. Sinterband/Aufgabe . . . . . | 11,15 | 13,0 | 1,5 |
| 2. Sinterband/Abwurf . . . . . | 9,8 | 15,0 | 1,5 |
| 3. Siebtrommelraum . . . . . | 9,8 | 15,0 | 1,5 |
| 4. Wuchtförderer . . . . . | 10,6 | 12,9 | 1,4 |
| 5. Brechanlage . . . . . | 10,5 | 30,0 | 3,15 |
| 6. Bethfilter/Zapfstelle . . . . . | 21,0 | 21,0 | 4,4 |

*Tabelle 4*

| Probe 1 (Sinterband/Abwurf) HCl-Rückstand: 9,8 % des Anteils $< 100\,\mu$ | Probe 4 (Wuchtförderer) HCl-Rückstand: 10,64 % des Anteils $< 100\,\mu$ |
|---|---|
| $> 44{,}0\,\mu = 51{,}5\%$ | $> 43{,}0\,\mu = 41{,}5\%$ |
| $> 31{,}0\,\mu = 63{,}4\%$ | $> 30{,}0\,\mu = 54{,}1\%$ |
| $> 20{,}5\,\mu = 66{,}8\%$ | $> 20{,}0\,\mu = 58{,}9\%$ |
| $> 14{,}0\,\mu = 71{,}7\%$ | $> 13{,}0\,\mu = 65{,}6\%$ |
| $> 9{,}0\,\mu = 76{,}9\%$ | $> 8{,}7\,\mu = 72{,}9\%$ |
| $> 5{,}8\,\mu = 80{,}8\%$ | $> 5{,}7\,\mu = 78{,}3\%$ |
| $> 3{,}8\,\mu = 83{,}6\%$ | $> 3{,}6\,\mu = 82{,}3\%$ |
| $> 2{,}9\,\mu = 86{,}0\%$ | $> 2{,}8\,\mu = 84{,}0\%$ |
| $> 1{,}5\,\mu = 88{,}6\%$ | $> 1{,}5\,\mu = 87{,}2\%$ |

Diese Gegenüberstellung soll lediglich Anhaltspunkte über die an einzelnen Betriebspunkten der saarländischen Sinteranlagen vorliegende Staubsituation für einen begrenzten Zeitraum geben, dies gilt besonders für die *absoluten Teilchenzahlen*, welche einem ständigen Wechsel unterworfen sind. Die ermittelten Werte lassen jedoch zwei für unsere Fragestellung wichtige Faktoren erkennen:

1. Der *Feinstaubanteil* (T-% $< 5\,\mu$) des gesamten in der Raumluft vorhandenen Staubes ist in *allen Sinteranlagen*, unabhängig von den absoluten Teilchenzahlen, *nahezu konstant*.

2. Ein *gleiches Verhalten* kann bezüglich des Gehaltes des Gesamtstaubes an *freier Kieselsäure* festgestellt werden.

Wenn in diesem Zusammenhang gleichzeitig berücksichtigt wird, daß die in Tabelle 5 angeführten Meßergebnisse an 4 verschiedenen, z.T. bis zu 30 km voneinander entfernt liegenden Orten an insgesamt 7 verschiedenen Tagen gewonnen wurden, so wird man *außerbetrieblichen Einflüssen*, vor allem solchen *klimatischer* und *meteorologischer Art*, in bezug auf den Feinstaubgehalt und den Gehalt an freier Kieselsäure, eher eine *untergeordnete Rolle* beimessen können.

Dagegen konnte die Bedeutung *innerbetrieblicher Faktoren*, wie z.B. die *Auswirkung von Staubbekämpfungsmaßnahmen* objektiv bei Gelegenheit unserer Untersuchungen festgehalten werden.

Zum Zeitpunkt der Messungen erfolgte in der Sinteranlage der Hütte II die Umstellung der bis dahin *offenen Rückgutförderung* in ein *geschlossenes System* und es bestand die Möglichkeit einer abwechselnden Inbetriebnahme beider Systeme. Während des Betriebes mit Hilfe des *offenen Systems* war die Staubdichte so hoch, daß die *Konimeterproben nicht mehr auswertbar waren*, gleichzeitig ergaben die gravimetrischen Messungen mit Hilfe des Martius-Filter-Gerätes und mit Hilfe der Zyklonsonde *abnorm hohe Gewichtswerte/m³* (vgl. Messung Nr. 13).

Bei Betrieb der geschlossenen Förderanlage (Redler-Förderer) erfolgt eine auffallende Verminderung der Staubbelastung, wie aus den Ergebnissen der Messung Nr. 12 zu ersehen ist.

Gravimetrische Staubuntersuchungen in Sinteranlagen wurden bereits vor einiger Zeit im Ruhrgebiet vorgenommen und zu Vergleichszwecken seien die erst kürzlich von Weilandt, Kruse und Petrusch mitgeteilten Resultate ihrer Untersuchungen mit Hilfe des Klein-Staubmeßgerätes der Wärmestelle Düsseldorf (jeweils mg/m³) wiedergegeben (Tabelle 6).

Ein Vergleich dieser Meßwerte mit den eigenen, in Tabelle 5 wiedergegebenen, zeigt, daß die in den saarländischen Betrieben mit Hilfe des Martius-Filter-Gerätes gewonnenen Staubmengen/m³ an identischen Betriebspunkten teilweise noch größer sind als diejenigen, welche in der betreffenden Anlage im Ruhrgebiet bei *ausgeschalteter* Raumentstaubung festgestellt wurden.

Von besonderem Interesse sind die Meßergebnisse unter Position 5 und 6 der Tabelle 6. Auch hier ist der eindeutige Hinweis auf den Wert und die Bedeutung innerbetrieblicher Staubbekämpfungsmaßnahmen gegeben, bei geschlossener Förderung des Rückgutes in einem Rohrsystem gelingt es die Staubbelastung der Raumluft bei offener Bandförderung auf annähernd *10% des Ausgangswertes* zu reduzieren.

Ganz allgemein ist jedoch die Raumverstaubung in Sinteranlagen, wie aus diesen wenigen Daten entnommen werden kann, erheblich stärker als beispielsweise im Eisenerzbergbau, wenn man die von Diesfeld angeführten Mittelwerte betrachtet. Dieser Autor gibt für den oberpfälzischen Eisenerzbergbau Gesamtstaubmengen/mg/m³ zwischen 9,9 und 16,9 bei einem Feinststaubgehalt von 81,0 bzw. 93,0% an.

Um die in den Sinteranlagen vorliegende Staubsituation weiter zu spezifizieren, wurden insgesamt 310 Einzelmessungen mit Hilfe des Konimeters HS

*Tabelle 5*

| | Hütte | Meßstelle | Konimeter HS T/cm³ | Konimeter HS T-% > 5 μ | Thermalpräcipitator, T/cm³ | Thermalpräcipitator, T-% > 5 μ | Mratius-Filtergerät, mg/m³ | Zyklonsonde mg/m³ | Freie Kieselsäure (Quarz) %, chemisch etwa | Freie Kieselsäure (Quarz) %, optisch etwa | Datm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | IV | Sinterband/Abbruch | 3700 | < 1 | — | — | 121,0 | 124,0 | 1,1 | — | 2. 10. 57 |
| 2 | IV | Wuchtförderer | 4200 | < 1 | — | — | 316,0 | 147,0 | 1,3 | — | 2. 10. 57 |
| 3 | IV | Mischanlage | 1400 | ~ 1 | — | — | 47,6 | 76,5 | 1,2 | — | 3. 10. 57 |
| 4 | I | Mischanlage | — | — | — | — | 170,0 | 195,0 | 1,1 | — | 4. 10. 57 |
| 5 | III | Sinterband/Abbruch | 2300 | ~ 1,5 | 5530 | 2,2 | — | — | — | — | 12. 11. 57 |
| 6 | III | Sinterband/Brenner | 2100 | ~ 2,5 | 3470 | 1,3 | 58,5 | 78,0 | 2,0 | 1,4 | 12. 11. 57 |
| 7 | III | Wuchtförderer | 3000 | ~ 1 | — | — | — | 139,0 | 1,5 | 0,5 | 12. 11. 57 |
| 8 | III | Mischanlage | 2000 | ~ 2 | — | — | 36,8 | 39,5 | 2 | 0,6 | 13. 11. 57 |
| 9 | III | Brechanlage | 1000 | 0,5 | — | — | 8,8 | 6,5 | — | 0,3 | 13. 11. 57 |
| 10 | II | Sinterband/Brenner | 600 | < 1 | 390 | 3,4 | 10,0 | 10,0 | — | 0,7 | 14. 11. 57 |
| 11 | II | Sinterband/Abbruch | 1000 | < 1 | 690 | 1,3 | — | — | — | — | 14. 11. 57 |
| 12 | II | Rückgut *geschlossen* | 1100 | 1 | — | — | — | *15,5!* | — | 0,7 | 14. 11. 57 |
| 13 | II | Rückgut *offen* | — | — | — | — | *2500!* | *2270!* | — | 0,4 | 15. 11. 57 |
| 14 | II | Separieranlage | 1900 | 1,5 | — | — | 24,6 | 40,3 | — | 0,7 | 14. 11. 57 |

*Tabelle 6*

| Meßpunkt | *Ohne* Raumentstaubung | *Mit* Raumentstaubung |
|---|---|---|
| 1. Mischanlage | 5,5 | — |
| 2. Mischtrommel/Aufgabebunker | 2,9 | — |
| 3. Aufgabebunker/Sinterrost | 126,0 | — |
| 4. Brennerbühne: Umkehrung | 63,6 | 43,3 |
| Zündhaube | 87,5 | 46,0 |
| Sinterbandmitte | 110,0 | 56,2 |
| Sinterbandabwurf | 199,6 | 1,8 |
| 5. Rückgut*band* | *728,0* | *24,5* |
| 6. *Rohrförderer* (Rückgut) | *74,0* | *16,5* |
| 7. Übergabe Rohrförderanlage | 261,3 | 6,4 |
| 8. Übergabe in Höhe der Sinterabsiebung | 92,3 | 10,0 |

vorgenommen. Die Messungen erfolgten an 4 verschiedenen Tagen über einen Zeitraum von mindestens 6, maximal 8 Std in 1stündlichen Intervallen. Als Meßergebnis wurde das arithmetische Mittel aus mindestens 2, vielfach auch 3 Proben gewertet. Diese Messungen erfolgten an Arbeitsplätzen in der Nähe der bereits erwähnten wichtigsten Staubquellen, und zwar: Im Bereich des Sinterbandes in der Nähe des Brenners und des Abwurfs, an den Absieborganen, in den Mischanlagen, in der Nähe der Rückgutförderung und an den Sinterzapfstellen.

Es konnten hierbei ganz bestimmte Betriebspunkte in *allen* Sinteranlagen festgestellt werden, an welchen eine konstant *hohe* Teilchenzahl/cm³ durch mehrere Stunden vorlag. Dies waren vor allem die Meßpunkte in der Nähe der Absieborgane, der Rückgutförderungsanlagen und der Sinterzapfstellen.

An diesen Meßpunkten fanden wir Maximalwerte bis zu 2700 T $< 5\,\mu$, im Mittel 1700—2000 T $< 5\,\mu$/cm³.

Auch wenn grundsätzlich immer berücksichtigt werden muß, daß mit Hilfe der Konimetermessung nur eine momentane Staubsituation erfaßt werden kann, so läßt doch die Tatsache, daß einheitlich, unter erheblich differierenden klimatischen und meteorologischen Bedingungen, zu verschiedenen Zeitpunkten und an weit auseinanderliegenden Orten, derart hohe Teilchenzahlen $< 5\,\mu$/cm³ festgestellt wurden, gewisse Rückschlüsse auf die in den Sinteranlagen des Saarlandes vorliegende Staubbelastung der Raumluft zu.

Weilandt, Kruse und Petrusch hatten in einer Sinteranlage des Ruhrgebietes neben ihren gravimetrischen Bestimmungen auch Konimetermessungen vorgenommen, deren Resultate zu Vergleichszwecken angeführt seien. Sie fanden in der Nähe des Sinterbandabwurfs 250 T/cm³, im übrigen Raum im Bereich des Sinterbandes 1100—1500 T/cm³.

Arnold erwähnt unter anderem, daß besonders die Kranmaschinisten, welche die Entladung von Gichtstaub auf den Halden vornehmen, gefährdet seien. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden auch mehrere Konimetermessungen in den Kranfahrerkabinen in den Sinteranlagen vorgenommen. Es handelte sich hierbei jeweils um Greiferanlagen, welche die fertige Sintermischung aus einem Vorratsbunker in den unmittelbar über dem Sinterband befindlichen Aufgabebunker zu befördern hatten. Beide Anlagen unterschieden sich nur insofern, als sich diejenige in Hütte IV innerhalb eines allseitig geschlossenen Gebäudes befand und in Hütte III es sich um eine Freiluftanlage handelte. Die Messungen in der Kranfahrerkabine in Hütte IV zeigten durchschnittlich 2900 T/$< 5\,\mu$/cm³, während demgegenüber in der Kabine des Kranfahrers in Hütte III im Mittel 200 T/$5\,\mu$/cm³ ermittelt wurden. Da in beiden Fällen von den Greifern die leicht angefeuchtete

Sintermischung transportiert wurde, war die in Hütte IV beobachtete hohe Teilchenzahl/cm³ nicht damit in einen ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Eine nähere Untersuchung zeigte jedoch im Erdgeschoß des Gebäudes mehrfache und geräumige Durchlässe zu der nebenan befindlichen Mischanlage, wobei festgestellt werden konnte, daß die Aufgabestellen für staubförmige Rohstoffe unmittelbar neben den Durchlässen gelegen waren.

Auch mit Hilfe der *Konimetermessungen* konnte nachgewiesen werden, daß durch entsprechende *Staubbekämpfungsmaßnahmen* die Staubbelastung des einzelnen Arbeitsplatzes auf ein erträgliches Maß herabgesetzt werden kann.

In einer Hütte erfolgte beispielsweise die Füllung der Hängebahnwagen mit dem fertigen Sinter über eine elektrische Fernsteuerung. Der damit beauftragte Arbeiter, der sog. Sinterzapfer, befindet sich während seiner Tätigkeit in einer allseits geschlossenen Kabine und hat lediglich einen Schalthebel zu betätigen, sobald sich ein Hängebahnwagen unterhalb der Zapföffnung befindet. Während des Zapfens des z.T. noch rotglühenden Sinters kommt es wohl zu einer starken Staubentwicklung, welche jedoch den in der Kabine befindlichen Arbeiter keinesfalls belästigt. In einer weiteren Hütte erfolgt das Füllen der gleichen Hängebahnwagen im Handbetrieb, d. h. der Sinterzapfer steht unmittelbar vor der Zapfstelle und öffnet den Boden des Bunkers mit Hilfe eines Hebels. Er ist dabei während des ganzen Zapfvorganges der Einwirkung der sich dabei entwickelnden Stäube ausgesetzt.

Das Ausmaß der Staubbelastung an beiden oben erwähnten Zapfstellen ist auch aus den Ergebnissen der dort vorgenommenen Konimetermessungen ersichtlich (Tabelle 7).

*Tabelle 7*

| Zeit | Sinterzapfstelle Handbetrieb | | | Zeit | Sinterzapfstelle Kabine | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | T/cm³ | T 5 < μ/cm³ | T % < 5μ | | T/cm³ | T < 5μ/cm³ | T % < 5μ |
| $15^{00}$ | 2840 | 2616 | 92 | $10^{43}$ | 64 | 60 | 93,8 |
| $16^{00}$ | nicht auswertbar[1] | | | $12^{01}$ | 165 | 151 | 96,7 |
| $17^{00}$ | nicht auswertbar[1] | | | $13^{04}$ | 50 | 48 | 96,0 |
| $18^{00}$ | nicht auswertbar[1] | | | $13^{59}$ | 73 | 72 | 98,6 |
| $20^{45}$ | nicht auswertbar[1] | | | $14^{53}$ | 106 | 100 | 94,3 |
| | | | | $15^{31}$ | 146 | 141 | 96,5 |

[1] = mehr als 5000 T/cm³.

Neben den absoluten Teilchenzahlen, wie sie mit Hilfe des Konimeters festgestellt werden konnten, interessierte im Rahmen unserer Fragestellung vor allem die Feinststaubkonzentration (T-% $< 5\,\mu$) und deren Verhalten über eine mehrstündige Beobachtungsperiode. In den Abb. 8—11 sind die Ergebnisse derartiger Messungen wiedergegeben.

An 4 verschiedenen Tagen wurden die Messungen in den 4 Sinteranlagen bei stark differierenden klimatischen und meteorologischen Bedingungen vorgenommen, zwischen der 1. und der 4. Messung lag außerdem ein Zeitraum von 13 Tagen. Die räumliche Entfernung zwischen den einzelnen Anlagen betrug bis zu 30 km.

Trotz dieser uneinheitlichen äußeren Voraussetzungen weisen die Meßergebnisse folgende *gemeinsame Merkmale* auf:

1. Die Feinststaubkonzentration ist in allen 4 Sinteranlagen auffallend hoch und beträgt durchschnittlich mehr als 90%.

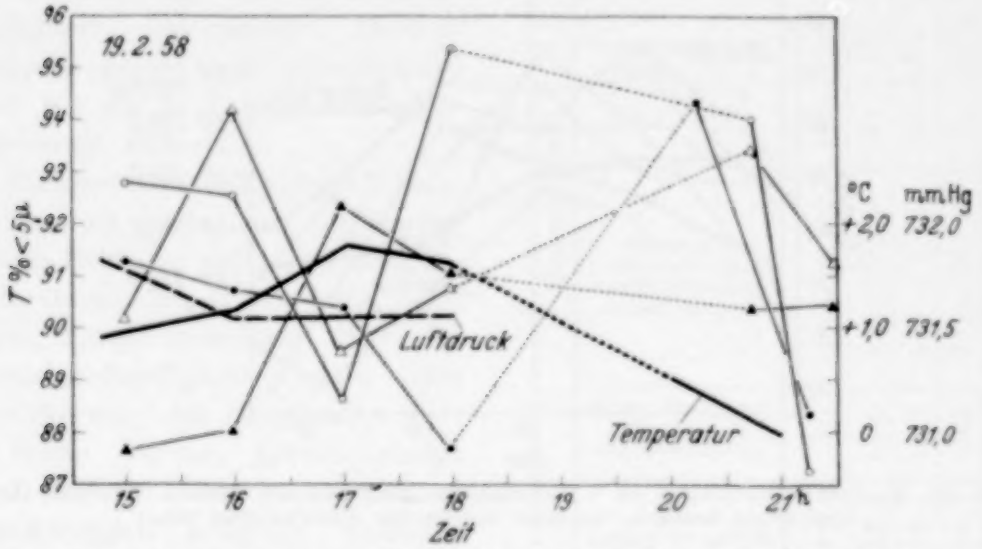



Abb. 8. Konimetermessungen an 4 Meßpunkten. Sinteranlage Hütte IV. Wetter: Stark bewölkt mit Schneeschauern, später Schneefall. Mäßiger Nordwest-Wind

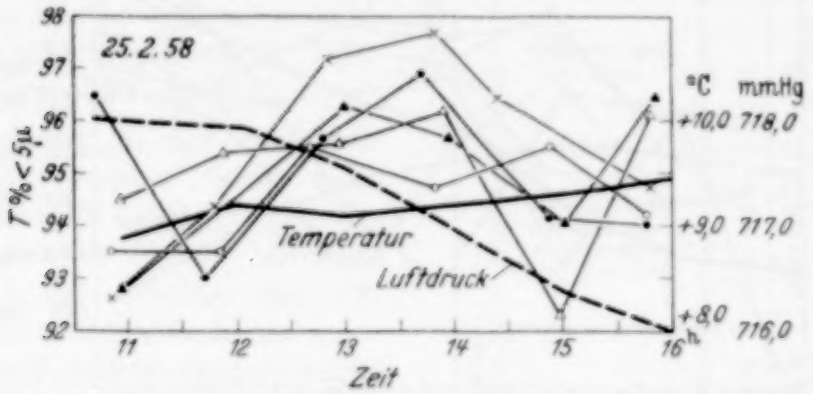



Abb. 9. Konimetermessungen an 5 Meßpunkten. Sinteranlage Hütte II. Wetter: Bedeckt und Regenschauer. Mäßiger Südwestwind

2. Änderungen der Feinststaubkonzentration erfolgen während eines Zeitraumes von mindestens 6 Std nur in einem relativ engen Bereich (vgl. Messung vom 25. 2. 58, 28. 2. 58 und 4. 3. 58).

3. Änderungen des Feinststaubgehaltes der Raumluft erfolgen an der Mehrzahl der Meßpunkte, auch wenn dieselben räumlich innerhalb der Anlage weit auseinander liegen, gleichsinnig. (Vgl. Messung am 25. 2. 58, 28. 2. 58 und 4. 3. 58.)

Die Abb. 8—11 enthalten weiterhin Angaben über die während der Dauer der Messungen herrschenden Außentemperaturen und Luftdruckverhältnisse. Eine

Abhängigkeit der Feinststaubkonzentration von diesen beiden Größen läßt sich auf Grund der relativ kurzfristigen Beobachtungsdauer nicht ableiten.

Auffallend ist jedoch der bei 3 Messungen (25. 2. 58, 28. 2. 58 und 4. 3. 58) festgestellte Anstieg der Feinststaubkonzentration zwischen $12^{00}$ und $14^{00}$ Uhr. Da gleichzeitig an 10 von 16 Meßpunkten auch eine deutliche Erhöhung der Gesamt-

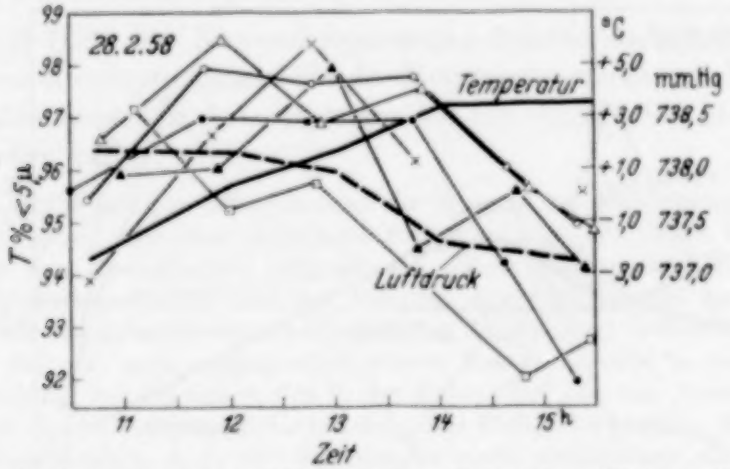



Abb. 10. Konimetermessungen an 6 Meßpunkten. Sinteranlage Hütte I. Wetter: Heiter und leicht bewölkt, trocken. Schwacher Südwest-Süd-Wind

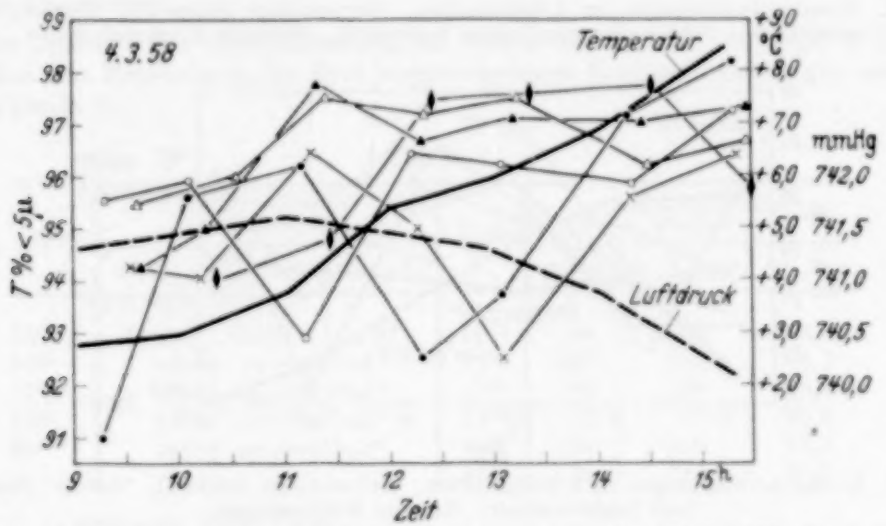



Abb. 11. Konimetermessungen an 6 Meßpunkten. Sinteranlage Hütte III. Wetter: Stark bewölkt und trocken. Schwacher Nordwestwind

staubkonzentration ermittelt werden konnte, erscheint es naheliegend, diese Änderung der Staubsituation auf innerbetriebliche Maßnahmen, und zwar auf das in der Zeit vor Schichtwechsel um $14^{00}$ Uhr übliche Reinigen der Arbeitsplätze (trocken, mit Besen) zurückzuführen.

Die im Gegensatz zu den oben genannten Messungen auffallende Streuung der Feinststaubkonzentrationen am 19. 2. 58 dürfte im wesentlichen auf betriebsbedingte Maßnahmen (Umbau der Entstaubungsanlage) zurückzuführen sein.

## 4. Ergebnisse der Ermittlungen über Ursache und Dauer von Krankfeierzeiten von 1389 Hochofenarbeitern und 410 Arbeitern der saar-

**ländischen Sinteranlagen für das Jahr 1956.** Die von maßgebenden Stellen immer wieder zum Ausdruck gebrachten Vorbehalte bezüglich der Beurteilung der Bronchitishäufigkeit bestimmter Berufsgruppen gelten uneingeschränkt auch für die in Tabelle 8 wiedergegebenen Zahlen.

Einerseits ist die Zahl der Untersuchten zu klein, um allgemeingültige Schlüsse ziehen zu können, andererseits liegen bis jetzt noch keine Vergleichszahlen über die Bronchitishäufigkeit unter der Bevölkerung des Saarlandes vor.

Wenn jedoch berücksichtigt wird, daß mit Hilfe der erwähnten Ermittlungen lediglich Anhaltspunkte für weitere noch geplante Untersuchungen in dieser Richtung gewonnen werden sollten, so kann folgende zusammenfassende Feststellung getroffen werden:

1. Arbeiter in den saarländischen Sinteranlagen feiern mehr als doppelt so häufig wegen Erkrankungen der oberen Luftwege krank als die Arbeiter der entsprechenden Hochofenbetriebe.

2. Die Krankfeierzeiten wegen Erkrankungen der oberen Luftwege sind bei den Arbeitern der saarländischen Sinteranlagen mehr als doppelt so lang wie bei den Arbeitern der jeweiligen Hochofenbetriebe.

3. Arbeiter der saarländischen Sinteranlagen weisen eine relativ höhere Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen der Nasennebenhöhlen auf als die Arbeiter der Hochofenbetriebe.

*Tabelle 8*

| Hütte | Hochofenbetriebe: Gesamtbelegschaft im Jahre 1956 | Hochofenbetriebe: Gesamtzahl der Krankfeier-schichten 1956 | Hochofenbetriebe: Davon wegen Erkrankungen der oberen Luftwege | Hochofenbetriebe: Zahl der Erkrankten = % der Gesamtbelegschaft | Hochofenbetriebe: Zahl der Sinusitisfälle | Sinteranlagen: Gesamtbelegschaft im Jahre 1956 | Sinteranlagen: Gesamtzahl der Krankfeier-schichten 1956 | Sinteranlagen: Davon wegen Erkrankungen der oberen Luftwege | Sinteranlagen: Zahl der Erkrankten = % der Gesamtbelegschaft | Sinteranlagen: Zahl der Sinusitisfälle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 225 | 2137 | 255 = 11,9% | 10 = 4,4% | 3 | 75 | 821 | 201 = 24,4% | 13 = 17,3% | 2 |
| II | 416 | 3646 | 415 = 11,3% | 18 = 4,3% | 3 | 112 | 1166 | 125 = 10,7% | 8 = 7,1% | 3 |
| III | 376 | 2859 | 116 = 4,0% | 10 = 2,6% | 2 | 115 | 2014 | 153 = 7,5% | 10 = 8,6% | 2 |
| IV | 372 | 2541 | 292 = 11,4% | 15 = 4,0% | 2 | 108 | 592 | 111 = 18,7% | 6 = 5,5% | 1 |
| Summe | 1389 | 13883 | 1078 = 7,7% | 53 = 3,8% | 10 = 0,13% | 410 | 3543 | 590 = 16,6% | 37 = 9,0% | 8 = 1,9% |

4. Die in Tabelle 8 wiedergegebenen Zahlen beziehen sich jeweils auf die Gesamtbelegschaft der entsprechenden Betriebsteile *ohne* Berücksichtigung von Lebens- und Berufsalter.

Bezüglich der unter 4. gemachten Feststellung war es lediglich bei den langjährig in den Sinteranlagen (d. h. mehr als 10 Jahre) beschäftigten Arbeitern möglich, Nachforschungen anzustellen. Von den in Tabelle 8 erwähnten 37 Fällen von Erkrankungen der oberen Luftwege und 8 Sinusitiden hatten insgesamt *24* das 40. Lebensjahr überschritten, *29* davon waren bereits mehr als 10 Jahre in den Sinteranlagen beschäftigt.

## Diskussion

Eine Stellungnahme zur Frage der Staubgefährdung in den Sinteranlagen saarländischer Eisenhüttenwerke hat nunmehr unter Berücksichtigung der mit Hilfe verschiedener Methoden gewonnenen Untersuchungsergebnisse von folgenden, in *arbeitsmedizinischer Hinsicht* bedeutsamen Punkten auszugehen:

1. Bei langjährig in den Sinteranlagen Beschäftigten konnten radiologische Veränderungen im Bereich der Lunge nachgewiesen werden, ähnlich denjenigen, wie sie bei den Anfangsstadien der Mischstaub-Pneumokoniose der Bergleute angetroffen werden.

2. Als kritische Expositionsdauer wird man die Zeit von 25 Jahren annehmen müssen, da von diesem Zeitpunkt an eine Abhängigkeit des Auftretens radiologischer Veränderungen in der geschilderten Art vom Berufsalter besteht.

3. Bei den Arbeitern der Sinteranlagen besteht eine höhere Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen der oberen Luftwege und der Nasennebenhöhlen als beispielsweise bei einem Vergleichskollektiv von Hochofenarbeitern.

Wie aus den verschiedenen Staubanalysen entnommen werden kann, handelt es sich beim Sinterstaub um einen Mischstaub, welcher durchschnittlich 40—45% Eisenoxyde und 1,0—2,0% freie Kieselsäure enthält. Es erscheint somit naheliegend, zunächst die Frage einer möglichen *silikogenen Wirkung* zu erörtern.

Mischstäube ähnlicher qualitativer Zusammensetzung wie der Sinterstaub sind in verschiedenen Industriezweigen bekannt und bereits wiederholt untersucht worden. So berichteten Dechoux, Even, Simonin und Symanski (1) über die Staublungenveränderungen bei Bergleuten des Minette-Erzbergbaues, Lippert über die Verhältnisse im Eisenerzbergbau des Siegerlandes, Ehrhardt und Güthert sowie Hagen über die Ockerstaublunge.

Eine unmittelbare Übertragung der dort gewonnenen Erkenntnisse auf unsere Fragestellung erscheint jedoch aus 2 Gründen nicht ohne weiteres möglich:

1. Werden in den angeführten Industriezweigen der Erzgewinnung selten für die *gesamte* Dauer einer Arbeitsschicht derartig hohe Teilchenkonzentrationen erreicht, wie wir sie in den Sinteranlagen feststellen konnten.

2. Handelt es sich bei den von den oben angeführten Autoren behandelten Stäuben um solche, welche *vom Augenblick ihrer Entstehung bis zur Aufnahme in den Respirationstrakt* wesentlichen *Temperaturschwankungen nicht* ausgesetzt waren. Temperaturbedingte Oberflächen- und Strukturveränderungen sind somit nicht anzunehmen.

*Im Gegensatz* hierzu setzt sich der *Sinterstaub* aus Stoffen zusammen, welche *vom Zeitpunkt ihrer Entstehung bis zur Aufnahme in den Respirationstrakt* mehrfachen Temperaturerhöhungen bis zu 1300° ausgesetzt waren. Dies gilt sowohl für den aus dem Hochofenprozeß stammenden Gichtstaub als auch für das Sinterrückgut. Im Verlaufe der Staubmessungen konnte festgestellt werden, daß die Rückgutförderung mit zu den wichtigsten Staubquellen innerhalb einer Sinteranlage zählt, und es kann angenommen werden, daß gerade an dieser Stelle nicht unbeträchtliche Staubmengen freigesetzt werden, welche im Kreislauf der Rohstoffe *mehrfach* unter der Einwirkung hoher Temperaturen standen.

Neben der *Temperaturerhöhung* darf jedoch auch die Art der nachfolgenden *Abkühlung* des Sintergutes nicht unberücksichtigt gelassen werden. Dieselbe erfolgt keineswegs allmählich, sondern innerhalb der kurzen Frist, welche vom Augenblick des Abbruchs des Sinterkuchens bis zum Erreichen der Rückgutförderanlage erforderlich ist, d. h. *innerhalb von wenigen Minuten*. In einzelnen Anlagen wird außerdem der Sinterkuchen kurz vor dem Abbruch noch mit Wasser berieselt.

Diese eingehende Darstellung der Temperatureinflüsse auf das Sintergut erscheint zunächst hinsichtlich des darin enthaltenen *Quarzanteils* von Bedeutung. Die Erhitzung auf die erwähnten Temperaturen bedingt eine Strukturumwandlung des Quarzanteils über $\alpha$-Quarz und $\beta$-Quarz in $\alpha$-Tridymit (Landwehr und Bruckmann). Die im Verlaufe des Sinterprozesses eintretende Temperatursenkung um etwa 1000° (Temperatur des Rückgutes bei offener Förderung etwa 80°) läßt die Annahme einer damit verbundenen *Strukturänderung des Quarzes* in Richtung auf die *amorphe Struktur* gerechtfertigt erscheinen, zumal die Abkühlung, wie bereits angeführt, im Verlaufe weniger Minuten erfolgt.

Es ist das Verdienst von Landwehr und Wiegand, erstmalig in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit auf den Temperaturfaktor bei Beurteilung der silikogenen Wirkung von Stäuben, wie sie bei der Aufbereitung von Eisenerzen im Siegerland auftreten, hingewiesen zu haben. Die diesbezüglichen Erörterungen erfolgten im Zusammenhang mit der offensichtlich *geringen silikogenen Wirkung* der im Rahmen der Aufbereitung von Eisenerzen auftretenden Stäube, wie sie auch von anderen Autoren festgestellt wurde. In ihren weiteren Ausführungen sehen Landwehr und Wiegand, gestützt auf die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen von Jäger und Müller, Seifert, King, Holzapfel, Gersing und Policard, in der Bildung einer *Schutzschicht von Eisenhydroxydgel* um die einzelnen Quarzkristalle die wesentliche Ursache einer auffallend geringen silikogenen Wirkung der in den Aufbereitungsbetrieben des Siegerländer Eisenerzbergbaues auftretenden Stäube.

Eine weitere erst kürzlich erschienene Veröffentlichung von Frisch, welche die Reaktion von Quarz und Eisenoxyden behandelt, erscheint jedoch geeignet, die Studien der geringen silikogenen Wirkung von Sinterstäuben in eine neue Richtung zu weisen. Nach Frisch tritt in einem System, welches Quarz und

Eisenoxyde in feinster Verteilung enthält, bei Temperaturen um 900° eine Bildung von Eisensilikaten auf, welche um so intensiver ist, je gleichmäßiger die Verteilung von Quarz und Eisenoxyden ist. Eine *vollkommene Umwandlung* der in den Rohstoffen der Mischung vorhandenen Quarzanteile in Eisensilikate ist nicht anzunehmen, da sowohl im sedimentierten Staub als auch in den mit Hilfe von Abscheidegeräten gewonnenen Staubproben noch 1,5—2,0% kristalline Kieselsäure nachgewiesen werden konnte.

Die Bildung einer *oberflächlichen Silikatschicht* erscheint jedoch durchaus möglich und würde einen weiteren Beitrag zur Frage der *verminderten silikogenen Wirkung* der in den Sinteranlagen vorhandenen Stäube darstellen.

Dies sind jedoch nicht die einzigen Faktoren, welche das Ausmaß der *Staubgefährdung* eines bestimmten Arbeitsplatzes mit beeinflussen können.

Ebenso wichtig erscheint gerade im Rahmen unserer Fragestellung die *Art der körperlichen Betätigung* der in den Sinterbetrieben beschäftigten Arbeiter.

Die sich zeitweilig über mehrere Stunden erstreckenden Staubmessungen boten reichlich Gelegenheit, die Tätigkeit der Arbeiter in den Sinteranlagen an allen Betriebspunkten kennen zu lernen. Die überwiegende Mehrzahl verrichtet für die Dauer einer Schicht nur leichte körperliche Arbeit und ist im wesentlichen mit der Überwachung der einzelnen Produktionsvorgänge beschäftigt. Wir finden beispielsweise bei kritischer Betrachtung des gesamten Produktionsvorganges *keinen Arbeitsplatz*, an welchem schwere oder gar schwerste körperliche Arbeit, etwa der Belastung eines *Kohlenhauers im Streb* entsprechend, geleistet werden muß. Die bereits weitgehend zur Anwendung gelangte Mechanisierung der Produktion bringt es mit sich, daß der einzelne Arbeiter kaum größere Mengen der Grundstoffe mit Körperkraft bewegen muß, sondern daß dies ausschließlich mit Hilfe von entsprechenden Transport-Aggregaten (Transport-Bändern, pneumatischen und mechanischen Förderanlagen, Kränen) bewerkstelligt wird.

Eine Ausnahme bilden lediglich einzelne Handwerker, vor allem Reparaturschlosser, welche allerdings meist nur für kurze Zeiträume während des laufenden Betriebes und z.T. auch unter starker Staubbelastung schwere Arbeiten ausführen müssen.

Bei einer *zusammenfassenden Betrachtung* der oben erwähnten Faktoren, welche zu einer Abschwächung der silikogenen Wirkung des Sinterstaubes im allgemeinen und dessen Quarzanteiles im besonderen, nämlich durch Bildung einer *Eisenoxydschicht* bzw. einer *Eisensilikatschicht* bei der in den Sinteranlagen *üblichen leichten körperlichen Arbeit*, beitragen, gewinnt die bisher *empirisch* festgestellte geringe silikogene Wirkung dieser Stäube eine gewisse Objektivierung. Wir sind jedoch *gegenwärtig keinesfalls berechtigt*, die biologischen Einflüsse des Sinter-

staubes über *mehrere Jahrzehnte* als sicher unschädlich für die Gesundheit der in den Sinteranlagen Beschäftigten zu bezeichnen, zumal wir noch nicht Gelegenheit hatten, Personen zu untersuchen, welche ein ganzes Arbeitsleben (40—45 Jahre) dort tätig waren, und außerdem *noch keine Aussagen* über die den radiologischen Veränderungen im Röntgenbild entsprechenden *feingeweblichen* Strukturen im Bereich der Lunge gemacht werden können.

Neben der *Quarzkomponente* des Sinterstaubes kommt jedoch auch noch der *Teilchenkonzentration* für unsere Fragestellung eine besondere Bedeutung zu.

Die biologischen Auswirkungen von Stäuben mit hohen Teilchenkonzentrationen, ohne Rücksicht auf die qualitative Zusammensetzung, sind bereits seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Erörterungen. 1932 vertraten Lochtkemper und Teleky die Ansicht, daß auch kieselsäurefreien oder kieselsäurearmen Stäuben ein fördernder Einfluß bei der Entstehung pneumokoniotischer Veränderungen nicht abgesprochen werden könne. Diese Autoren haben bereits damals betont, daß die in solchen Fällen angetroffenen radiologischen Veränderungen im Bereich der Lunge z. T. andere Charakteristika aufweisen würden als die durch reinen Quarz erzeugten Pneumokoniosen. Das klinische Bild werde häufig durch *Bronchitiden*, durch ein *Emphysem* und gelegentlich auch durch *Bronchiektasien* gekennzeichnet.

Perry äußerte sich 1947 dahingehend, daß *jeder Staub*, so unschädlich derselbe auch in geringen Konzentrationen sein mag, bei entsprechend hoher *Teilchenkonzentration*, verbunden mit *langdauernder Einwirkung*, zu einem Zusammenbruch der Selbstreinigungsfunktion der Bronchialschleimhaut führen kann, wodurch sekundär wiederum auch eine Funktionsstörung ausgelöst werden könne. Er entwickelte in diesem Zusammenhang die Hypothese, daß lediglich die physikalische Anwesenheit großer Mengen eines „inerten" Staubes ausreiche, um die oben beschriebenen klinischen Zeichen hervorzurufen. Greenburg stellte neben mehreren anderen Autoren anläßlich des Kongresses in Sidney im Jahre 1950 die Frage zur Diskussion, ob es auch weiterhin gerechtfertigt sei, der freien Kieselsäure *allein* eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung pneumokoniotischer Veränderungen beizumessen, und im gleichen Sinn äußerten sich erst kürzlich Jötten und Klosterkötter.

Inwieweit allerdings den im Rahmen unserer Untersuchungen beobachteten hohen Teilchenkonzentrationen eine pneumokoniotische Wirkung zukommt, muß durch weitere Beobachtungen geklärt werden. Dagegen erfordert die bei den Arbeitern der Sinteranlagen festgestellte *erhöhte Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen der oberen Luftwege einschließlich der Nasennebenhöhlen* eine besondere Erörterung.

Während dieser Frage im Bergbau schon seit Jahren besonders von deutschen Autoren (Beckmann, Husten, Karstens, Parrisius, Wiesinger, Worth) eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt wurde, liegen noch keine Veröffentlichungen über Erfahrungen gleicher Art auf dem von uns untersuchten speziellen Sektor der Eisenhüttenindustrie vor.

Ganz allgemein sind zunächst die jede Staubbelastung charakterisierenden physikalischen Größen (Teilchenzahl und Teilchengröße) für die Entstehung der oben erwähnten Erkrankungen maßgebend, weniger die chemische Beschaffenheit des jeweiligen Staubes (Klosterkötter, Antweiler, Schmidt, Zorn).

Es erscheint deshalb eine Betrachtung der von anderen Autoren gewonnenen Erfahrungen auf diesem Gebiet von Interesse.

Böhme und Lent fanden bei Bergleuten der höheren Altersklassen, welche *keine* silikotischen Veränderungen der Lunge aufwiesen, häufiger Bronchitiden als bei Silikosekranken gleichen Alters. Koelsch erwähnt ein gehäuftes Auftreten von Bronchitiden bei Elektroschweißern. Schmidt konnte bei langdauernder Staubeinwirkung zunächst eine *Hypertrophie*, später eine *Atrophie* der Bronchialschleimhaut feststellen. Gleichzeitig war auch eine *Störung der Sekretion* mit Einschränkung des Staubbindevermögens der Schleimhaut nachweisbar. Klosterkötter verwies auf die Bedeutung bestimmter *biologischer*, vor allem *konstitutioneller* Faktoren für das Auftreten von Erkrankungen der oberen Luftwege. Entzündliche *Nasennebenhöhlenerkrankungen* im Zusammenhang mit langdauernder massiver Staubinhalation wurden von Abendroth, Schmidt und Zorn beschrieben. Abendroth fand beispielsweise bei 85 Emphysempatienten in 71 Fällen krankhafte Veränderungen der Nasennebenhöhlen bei der radiologischen Untersuchung. Er sieht in der Sinusitis das *primäre*, in der Bronchitis das *sekundäre* Ereignis. Zorn konnte die gleichen Feststellungen machen und erwähnt die Rückbildung der auskultatorischen Phänomene der Bronchitis als unmittelbare Folge von therapeutischen Spülungen der Nasennebenhöhlen. Daneben stellt er allerdings auch ein gewisses dispositionelles Moment zur Diskussion, wodurch die erhöhte Anfälligkeit eine Erklärung finden könnte. Herzog und Pletcher, zit. nach Zorn, wiesen auf die schädigende Wirkung gleichzeitig in der verstaubten Raumluft vorhandener Reizgase, z. B. $SO_2$, hin. Diese beiden Autoren beobachteten neben einer Epitheldesquamation auch Cilienverlust und Metaplasie des Zylinderepithels. Ähnliche Feststellungen machte Dünner bei Arbeitern, welche nicht nur der Einwirkung von Mischstäuben hoher Teilchenkonzentrationen, sondern gleichzeitig auch höheren Konzentrationen an $SO_2$ in der Raumluft ausgesetzt waren. Neben anderen Autoren wiesen schließlich Montlibert und Pfeiffert auf die Möglichkeit einer Verlegung der abführenden Lymphwege durch große Staubmengen hin.

Neben diesen klinischen Erfahrungen liegen auch die Ergebnisse vielfacher experimenteller Untersuchungen vor, von welchen einige erwähnt werden sollen. Ehrhardt und Güthert konnten eine Schädigung des Selbstreinigungsvermögens der Bronchialschleimhaut an Kaninchen nach 400tägiger Einwirkung von Eisenoxydstäuben beobachten. Die Untersuchungen von Gärtner und Herzog ergaben bereits nach wenigen Wochen eine Verzögerung des Abtransports von Staubpartikelchen bei Ratten, welchen Sinterstaub intratracheal appliziert worden war. Von Bedeutung sind fernerhin die Beobachtungen Antweilers über die Funktion des Flimmerepithels der Bronchialschleimhaut. Er konnte feststellen, daß die Tätigkeit des Cilienapparates unter anderem von der Wasserstoffionenkonzentration des Milieus und von den hydrophylen oder hydrophoben Eigenschaften der aufgebrachten Stäube abhängig sei.

Diese wenigen Hinweise vermitteln nicht nur ein Bild der komplexen Natur der biologischen Auswirkungen langdauernder Staubinhalationen, sondern bieten auch gleichzeitig die Möglichkeit einer pathogenetischen Erklärung der im Rahmen dieser Untersuchungen beobachteten erhöhten Anfälligkeit der Sinterarbeiter gegenüber Erkrankungen der oberen Luftwege und Nasennebenhöhlen.

Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein müssen, diesen Sachverhalt auf Grund *einheitlicher* Kriterien zu bestätigen.

In der arbeitsmedizinischen Praxis sollten jedoch die von uns gewonnenen Feststellungen bereits jetzt bei *Entscheidungen über einen Arbeitsplatzwechsel* von Beschäftigten in den Sinteranlagen zur Anwendung gelangen, sofern eine erworbene oder anlagebedingte Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen der oberen Luftwege und/oder der Nasennebenhöhlen vorliegt.

Nach Darlegung der eigenen Untersuchungsergebnisse sei abschließend noch eine vergleichende Stellungnahme zu der unseres Wissens *einzigen* bisher erschienenen Veröffentlichung über die Gesundheitsgefährdung von Arbeitern einer Bandsinteranlage gegeben.

Es handelt sich dabei um die Untersuchungen, welche PROYARD in einem belgischen Eisenhüttenwerk vorgenommen hat. PROYARD konnte bei insgesamt 85 Arbeitern einer einzigen Anlage *im Röntgenbild weder Anomalien im Bereich der Lunge noch ein gehäuftes Auftreten entzündlicher Veränderungen im Bereich der oberen Luftwege nachweisen*, wobei allerdings zu bemerken wäre, daß die *maximale Expositionsdauer 7 Jahre* betrug. Dieses Verhalten wird ohne weiteres verständlich, wenn wir berücksichtigen, daß es nach den von uns gemachten Feststellungen erst nach einer *Mindestexpositionsdauer von 10—15 Jahren* zur Ausbildung vereinzelter radiologischer Anomalien kommt, daß weiterhin erst nach einer *Berufstätigkeit von mindestens 25 Jahren* eine deutliche Häufung dieser Befunde auftritt und daß schließlich *62% aller Beschäftigten*, welche wegen Erkrankungen der oberen Luftwege oder der Nasennebenhöhlen krank gefeiert hatten, eine *mindestens 10jährige Berufstätigkeit* in einer Sinteranlage nachweisen konnten. Die oben erwähnte Veröffentlichung enthält außerdem auch Angaben über die Teilchenkonzentrationen des Staubes in der Sinteranlage, die angegebenen Maximalwerte liegen dabei noch höher als die von uns festgestellten. Der Arbeit kann allerdings nicht entnommen werden, ob es sich dabei um die Ergebnisse von Einzel- oder kontinuierlichen Messungen handelt.

In Ergänzung der bisherigen Ausführungen sollen noch einige Bemerkungen *versicherungsrechtlicher Art* zur *Diskussion* gestellt werden.

Unter den von uns untersuchten Personen *mit* röntgenologischen Veränderungen im Bereich der Lunge befinden sich insgesamt 7, bei welchen eine Anzeige wegen einer Berufskrankheit nach Ziffer 27 der derzeitig geltenden Berufskrankheitenverordnung erstattet wurde.

Die 5. bundesdeutsche bzw. 6. saarländische Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten sieht einen Versicherungsschutz ausdrücklich für *alle* Unternehmen vor und die entsprechenden Kommentare zu dieser Verordnung besagen, daß eine *Gefährdung* bei *allen* Arbeitsverrichtungen bestehe, wo *freie* oder *gebundene* Kieselsäure enthaltendes Material *be-* oder *verarbeitet* wird. Das Ausmaß der Gefährdung wird dabei um so größer angegeben, je höher der prozentuelle Gehalt an freier Kieselsäure, je feiner die einzelnen Staubpartikelchen und je stärker der Staubbefall ist.

Diese Voraussetzungen treffen auch für die Sinteranlagen zu, und dementsprechend ist auch die *Anzeigepflicht* gemäß § 7 der Berufskrankheitenverordnung gegeben, soweit Zeichen einer leistungsmindernden Beeinträchtigung von Atmung oder Kreislauf bestehen.

In diesem Zusammenhang darf allerdings nicht übersehen werden, daß es augenblicklich *noch nicht möglich ist*, objektive Aussagen über

die *feingewebliche Struktur* derjenigen Lungenbezirke zu machen, welche sich radiologisch als kleinste Verdichtungsherde darstellen, wobei es im Prinzip um die Entscheidung geht, ob es sich dabei lediglich um eine *Staubansammlung*, um ein *Staubdepot* oder um eine *Gewebsumbildung als Folge der Staubeinwirkung* handelt.

Die erstgenannte Möglichkeit kann nicht ohne weiteres verneint werden, zumal mehrere Autoren bei der *reinen Siderose* eine *regressive Entwicklung* der radiologischen Veränderungen nach Aufhören der Staubeinwirkung beobachten konnten.

Ebenso kann jedoch auch die Möglichkeit der Entstehung staubbedingter feingeweblicher Strukturveränderungen nicht ohne weiteres abgelehnt werden, da die Sintererzeugung einen *noch in Entwicklung befindlichen* Zweig der eisengewinnenden Industrie darstellt und wir die Auswirkungen einer *maximal möglichen Staubexposition von 40—45 Jahren nicht kennen*.

Gerade die zuletzt angeführte Tatsache sollte Veranlassung sein, alle *erforderlichen Arbeitsschutzmaßnahmen* unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung einer *möglichen Dauerschädigung* zu treffen, auch wenn unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden Erfahrungen die silikogene Wirkung des Sinterstaubes als relativ gering zu betrachten ist.

Während nun die Frage der *Entschädigungspflicht* nach *Ziffer 27a* bei Lungenveränderungen in der beschriebenen Art im Hinblick auf die auffallend langsame Entwicklung vorerst nicht so bedeutungsvoll erscheint, kann bei *gleichzeitigem Auftreten einer aktiven Lungentuberkulose* eine *Entscheidung* bezüglich des Vorliegens einer *Entschädigungspflicht nach Ziffer 27b* der derzeit geltenden Berufskrankheitenverordnung sehr schwierig sein. Jedenfalls so lange, als es noch nicht möglich ist, objektiv die Frage zu beantworten, ob es sich in derartigen Fällen lediglich um *eine Staubansammlung* oder um *eine Umbildung der feingeweblichen Struktur*, wie sie als pathologisch-anatomisches Substrat aller bisher bekannten Staublungenerkrankungen gefunden wird, handelt.

Es erscheint deshalb vordringlich, besonders dieser noch offenen Frage in Zukunft unter Zusammenarbeit aller zuständigen Stellen eine erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Welche *Konsequenzen* ergeben sich nunmehr aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen?

1. Als *wichtigste Forderung* muß auch weiterhin, so wie bisher, die *Vermeidung* der *Entstehung* und *Verbreitung* von lungengängigen Feinstäuben angesehen werden. Daß der *technischen Staubbekämpfung* die entsprechenden Möglichkeiten zur Verfügung stehen, konnte an *mehreren praktischen Beispielen* auf Grund unserer Staubmessungen gezeigt werden.

2. Es besteht vorerst *keine Veranlassung*, der Silikose-Gefährdung in den Sinteranlagen der saarländischen Eisenhüttenwerke eine *überdurchschnittliche Bedeutung beizumessen*, eine laufende Überwachung der dort Beschäftigten, wie sie z. T. bereits jetzt erfolgt, ist jedoch angezeigt.

3. Die *erhöhte Anfälligkeit* der Arbeiter in den Sinteranlagen *gegenüber Erkrankungen der oberen Luftwege und der Nasennebenhöhlen* sollte jedoch Anlaß zu folgenden Maßnahmen sein:

a) *Zurückstellung aller Bewerber* um Stellen in den Sinteranlagen, sofern die Einstellungsuntersuchung Anhaltspunkte für das Vorliegen von *chronisch rezidivierenden Erkrankungen der oberen Luftwege und der Nasennebenhöhlen*, von *Asthma bronchiale und Emphysembronchitis* ergibt.

b) Nach den gleichen Gesichtspunkten sollte auch bei *innerbetrieblichen Verlegungen* in die Sinteranlage verfahren werden.

c) Personen, welche bereits in den Sinteranlagen beschäftigt sind und mehrfach wegen einer der oben erwähnten Krankheiten ihrer Arbeit nicht nachgehen können, sollten an *staubfreie Betriebspunkte* verlegt werden.

4. Die unter §§ 2 und 3 angeführten Vorschläge bedingen also ganz von selbst eine *intensive Gesundheitsüberwachung*, welche bei den in Frage stehenden Großbetrieben am zweckmäßigsten durch einen *hauptberuflichen Werksarzt* wahrgenommen wird, da nur er allein in der Lage ist, alle dabei auftauchenden Probleme sachgemäß zu behandeln.

## Zusammenfassung

Es wurden Untersuchungen an 140 Arbeitern mit einer mindestens 10jährigen und maximal 29jährigen Tätigkeit in den saarländischen Sinteranlagen neben eingehenden Studien der Raumverstaubung in diesen Betrieben vorgenommen. Nach durchschnittlich 25jähriger Staubexposition konnte ein vermehrtes Auftreten von radiologischen Anomalien im Bereich der Lunge bei diesen Arbeitern nachgewiesen werden. Diese Veränderungen zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit den Anfangsstadien der Mischstaubpneumokoniose der Bergleute. Ob es sich dabei lediglich um eine Ansammlung von lungengängigen Stäuben oder um die radiologischen Zeichen einer echten Gewebsumbildung handelt, konnte im Rahmen dieser Untersuchungen nicht geklärt werden.

Es wurde weiterhin festgestellt, daß die Beschäftigten der Sinteranlagen mehr als doppelt so häufig an Erkrankungen der oberen Luftwege und der Nasennebenhöhlen leiden wie beispielsweise die zum Vergleich herangezogenen Arbeiter der saarländischen Hochofenbetriebe. Eingehende Staubuntersuchungen an den Arbeitsplätzen ergaben, daß es sich bei dem in den Sinteranlagen befindlichen Staub um einen Mischstaub mit hohem Eisenoxydgehalt bei relativ geringer Beimengung von freier Kieselsäure handelt. Der Staub entspricht in seiner qualitativen Zusammensetzung derjenigen des Sintergutes. Es wurden durchschnittliche Teilchenzahlen/cm³ zwischen 1500—2000 und Maximalwerte bis zu 2700 T $< 5\,\mu$/cm³ festgestellt. Der Anteil der Fraktion

$< 5\,\mu$ betrug an der überwiegenden Mehrzahl der Meßstellen zwischen 92 und 98% des Gesamtstaubes.

Die trotz der hohen Teilchenkonzentrationen geringe silikogene Wirkung dieses Staubes wird unter Berücksichtigung der Eigenheiten des Sinterprozesses und neuerer Erkenntnisse der Hüttentechnik eingehend erörtert.

## Literatur

Abendroth, H.: Die Bedeutung der Nebenhöhlenerkrankungen für die Emphysembronchitis (Sinusbronchitis). Ärztl. Wschr. **1952**, Nr 35, 810. — Antweiler, H.: Über die Funktion des Flimmerepithels der Luftwege, insbesondere unter Staubbelastung. Beitr. Silikose-Forsch. **2**, 17. — Arbeitsmedizinische Erkenntnisse und Erfahrungen über die Jahre 1952, 1953 und 1954, S. 227 u. 233. Bonn: Köllen-Verlag 1957. — Arnold, R.: Der Gichtstaub. Arch. Higj. rada **5**, 213—220 (1954). — Avy, A. P.: Das Problem maßgebender Staubmessungen auf dem Gebiete der Silikoseverhütung. Packt **8**, 371 (1954). — Baader, E. W.: Berufliche Schädigung der Lunge. Ärztl. Fortbild. **6/5** (1956). — Bertschi, E., u. E. Stiefel: Silikose in einer Großgießerei. Schweiz. med. Wschr. **1955**, Nr 46, 1114. — Böhme, A.: Allgemeines über Staublunge und Silikose im besonderen. Dtsch. med. Wschr. **1939**, Nr 10, 366. — Böhme, A., u. H. Lent: Silikose und Bronchitis. Beitr. Silikose-Forsch. **11**, 1—10 (1951). — Dautrebande, L., H. Beckmann and W. Walkenhorst: Lung deposition of fine dust particles. A.M.A. Arch. industr. Hlth **16**, 179—187 (1957). — Dechoux, J.: La pneumoconiose des mineurs de fer du bassin de Lorraine. Nancy: Imprimérie Georges Thomas 1954. — Delepenque, M.: Abaque pour l'évaluation du risque de silicose. Arch. Mal. prof. **17**, 354—356 (1956). — Diesfeld, H.-J.: Das Verhalten des Serumeisenspiegels bei den Staublungenträgern im Oberpfälzer Erzbergbau. Inaug.-Diss. Würzburg 1957. — Dünner, L.: Erkrankung der Lunge (Pneumoconiose) durch $SO_2$, Gas und Staub bei Kokereiarbeitern. Dtsch. med. Wschr. **1952**, Nr 52, 1636—1637. — Dünner, L., M. S. Hicks and D. J. T. Bagnall: Pneumoconiosis in Boiler Scalers. Brit. J. Tuberc. **46**, 43 (1952). — Ehrhardt, W.: Nicht-silikotische Staubschäden der Lunge. Z. Hyg. Infekt.-Kr. **2**, 226—230 (1956). — Ehrhardt, W., u. H. Güthert: Die Ockerstaublunge. Heft 25 der Schriftenreihe Arbeitsmedizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1947. — Einbrodt, H. J.: Zur mikroskopischen Identifizierung von Quarz im Lungenstaub. Beitr. Silikose-Forsch. Heft **36**, S. 2 (1955). — Even, R.: La pneumoconiose des mineurs de fer. Presse méd. **1954**, 1975—1976. — Even, R., et Ch. Sors: La pneumoconiose des mineurs de fer. Presse méd. **1958**, 906. — Frisch, B.: Gleichgewichtsuntersuchungen an Eisensilikaten, Eisenmangansilikaten und Eisenmangansilikaten mit Kalkzuschlägen bei 900°. Inaug.-Diss. Saarbrücken 1958. — Gärtner, H., u. W. Herzog: Überlegungen zur Pathogenese eines Falles von Pneumokoniose aus dem Erzbergbau. Arch. Hyg. (Berl.) **142**, 65—80 (1958). — George, W. E.: Pneumoconiosis. Iron coal trades Rev. **167**, 1364 (1953). — Gessner, H.: Physikalische und chemische Eigenschaften der Gewerbestäube. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4/III, S. 724, 1956. — Goralewski, R.: Seltenes Bild einer Staublunge. Röntgenpraxis **13**, H. 9 (1941). — Grafeneder, H.: Häufigkeit und Auftreten der Silikose in der Eisen- und Metallindustrie. Zbl. Arbeitsmed. **1**, 13. — Greenburg, L.: The classification of dusts which cause pulmonary disability. III. Intern. Conf. of experts on pneumoconiosis. Sydney 1950. — Hagen, J.: Staublungenerkrankung durch Erdfarben. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9**, 6, 621 (1939). — Hamlin, L. E.: The pneumo-

coniosis. Which industrial dusts are inert? Which are harmful? Why? J. Amer. med. Ass. **139**, 909 (1949). — HAMLIN, L. E., and H. J. WEBER: Siderosis. A benign pneumoconiosis due to inhalation of iron dust. Industr. Med. Surg. **19**, 151—160 (1950). — HARTOGENSIS, F.: Stof in de gieterij. (Staub in der Gießerei-Industrie.) Veiligheid **30**, Nr 3, 92—96 (1954). — HASENCLEVER, D.: Untersuchungen über die Eignung verschiedener Staubmeßgeräte zu betrieblichen Messungen von mineralischen Stäuben. Staub **4**, 388 (1955). — HAUBRICH, R.: Über die miliare Lungenhaemosiderose mit partieller Verknöcherung. II. Fortschr. Röntgenstr. **81**, H. 4 (1954). — HAUBRICH, R., u. E. VERSEN: Über die miliare Lungenhaemosiderose im Röntgenbild. I. Fortschr. Röntgenstr. **81**, 346 (1954). — JÄGER, R., u. J. MÜLLER: Zur Entstehung der Silikose. Arbeitsschutz **1958**, Nr 1, 4. — JÖTTEN, K. W., u. W. KLOSTERKÖTTER: Neue Ergebnisse und Fragen zum Problem der Silikoseentstehung. Medizinische **1958**, 1075—1080. — KLOSTERKÖTTER, W.: Untersuchungen über das Reinigungsvermögen der Lunge. Arch. Hyg. (Berl.) **141**, 7 (1957). — KOELSCH, F.: Eisenstaublungen bei Elektroschweißern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **10**, 519 (1941). — LANDWEHR, M.: (1) Untersuchungen über die Silikosegefährlichkeit des lothringischen Eisenerz-Minettebergbaues Unveröffentlichte Untersuchungs-Ergebnisse 1942. — (2) Atlas zur Charakteristik der Silikosegefährlichkeit von Gesteinen und nutzbaren Mineralien deutscher Lagerstätten. Herausgeg. von der Bergbau-BG. Ergen-Verlag 1947. — LANDWEHR, M., u. E. BRUCKMANN: Untersuchungen über das Verhalten der wichtigsten Mineralstäube in menschlichen Lungen unter Berücksichtigung ihrer chemisch-cristallographischen Eigenschaften und ihres Auftretens bei der bergmännischen Bearbeitung. Beitr. Silikose-Forsch. Heft 32 (1955). — LANDWEHR, M., u. H. WIEGAND: Die Silikosegefährdung von Röstern im Siegerländer Eisenerzbergbau. Beitr. Silikose-Forsch. Heft 55 (1958). — MCLAUGHLIN, A. I. G.: Pneumoconiosis in foundry workers. Brit. J. Tuberc. **1957**. — LOCHTKEMPER, I.: Atlas der Staublungenkrankheiten. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 153 (1932). — LOCHTKEMPER, I., u. L. TELEKY: Studien über die Staublunge. II. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3**, 600 (1932). — MONTLIBERT et PFEIFFERT: Pathologie respiratoire du vieux mineur. Bisher noch nicht veröffentlicht. — MÜLLER, E.: Welche Anforderungen stellt die Siderose der Lunge an die Entschädigungs- und Verhütungspflicht der Versicherungsträger? Inaug.-Diss. Mainz 1954. — MÜLLER-DIETZ, H.: Silikose-Forschung und Silikosebekämpfung in der UdSSR. Dtsch. med. Wschr. **1957**, Nr 17, 671—673. — OETTEL, H.: MAK-Werte für Mineralstäube. Dtsch. Berufs gen. **2**, 47 (1954). — PERRY, M. A.: Diseases of the lung resulting from occupational dusts other than silica. Thorax **2**, 91 (1947). — PORTHEINE, F.: Ein Beitrag zur silikogenen Wirkung von Gichtgasstäuben. In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. 2, S. 70—73. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1954. — PROYARD, G.: Etude sur la toxicité éventuelle du point de vue silicose dans les installations d'agglomeration des hauts fourneaux. Arch. Mal. prof. **19**, 253 (1958). — ROCHE, A. D., D. PICARD, A. VERNHES, G. PERINET et T. CHEMIN: La siderose de l'ocre. Presse méd. **1954**, Nr 84, 1951—1954. — RÜTTNER, J. R.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von frisch gebrochenem und sogenannten „alten" aus Silikotikerlungen isolierten Quarz. Z. Unfallmed. Berufskr. **1**, 50—66. — RUTHERFORD, T.: Industrial pulmonary diseases. Amer. Rev. Tuberc. **4**, 375 (1948). — SCHEPERS, G. W. H., TH. M. DURKAN, A. B. DELAHANY, F. T. CREEDON, W. DEGUSSA u. A. J. REDLIN: Die biologische Wirkung von amorphem Kieselsäurestaub mit einer Korngröße unter 1 $\mu$. A.M.A. Arch. industr. Hlth **16**, 125—146 (1957). — SCHLIPKÖTER, H. W.: Eigenschaften und Wirkung von Staubaerosolen unter besonderer Berücksichtigung der Gewerbestäube. In: Bekämpfung der Silikose, II., S. 20—151. Essen:

Glückauf-Verlag 1956. — Schmidt, W.: Experimentelle Gewerbestaubschädigungen der Nase und Nebenhöhlen mit besonderer Berücksichtigung der Beigabe von Leitstäuben. Schriftr. H.N.O.-Heilk. **6** (1949). — Schramm, H.: Eisenstaublunge bei Walzwerkern. Ärztl. Sachverst.ztg **19/20**, 22 (1943). — Simonin, P., J. Girard, P. Sadoul, J. Dechoux et C. Metz: Images pulmonaires anormales chez les mineurs de fer du bassin de lorraine. Presse méd. **1953**, 1227—1228. — Stang, F. H.: 25 Jahre Staubuntersuchungen in Eisenhüttenwerken. Stahl u. Eisen **76**, 9, 558 (1956). — Symanski, H.-J.: (1) Pneumokoniose im Eisenerzbergbau: Siderose oder Silikose? Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **13**, 702—720 (1955). — (2) Zur Frage der Pneumokoniose im Eisenerzbergbau. Arbeitsmed. Tagg Dresden 1956. — (3) Über die pathogene Bedeutung von im Saarland vorkommenden Industriestäuben. Saarl. Ärztebl. **7** (1948). — (4) Diskussionsbeitrag. Staublungentagg Erfurt 1956. In: Holstein, Staublungenerkrankungen. Erfurter Tagg 1956, S. 59. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1957. — Tammann, G., u. G. Bätz: D. Z. anorg. allg. Chem. **151**, 129 (1926). Zit nach Frisch. — Tolot, F.: Sidérose pulmonaire. Arch. Mal. prof. **11**, 3 (1950). — Voigtmann, S.: Über das Vorkommen von Siderosen bei Walzern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **14**, 260—268 (1956). — Vorwald, A. J., P. C. Pratt, T. M. Durkan, A. B. Delahany and D. A. Bailley: Siderosis. A benign Pneumoconiosis due to the inhalation of iron dust. Industr. Med. Surg., XXX, **19**, 170 (1950). — Walter, E.: (1) Eine neue Entnahmesonde für die Staubgehaltsbestimmung in strömenden Gasen. Staub **2**, 678 (1955). — (2) Praktische Hinweise zur gravimetrischen Staubgehaltsbestimmung in strömenden Gasen unter besonderer Berücksichtigung der Zyklonsonde. Staub **18**, 3—14 (1958). — Weilandt, B., F. Kruse u. N. Petrusch: Entstaubung einer Bandsinteranlage. Stahl u. Eisen **77**, 1064—1069 (1957). — Wendeborn, H.: Neuere Entwicklungen der Bandsinteranlage. Stahl u. Eisen **71**, Nr 23 (1951). — Winkel, A.: Die Messung und Beurteilung von Staubkonzentrationen für hygienische Zwecke. Staub **18**, 207 (1958). — Winkler, A.: Zur Einteilung und Nomenklatur der Stäube und der durch Staub verursachten Organveränderungen. Münch. med. Wschr. **1950**, 1113. — Worth, G., u. E. Schiller: (1) Die Pneumoconiosen. Köln: Staufen-Verlag 1954. — (2) Wirkt Koksstaub gesundheitsschädigend? Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **15**, 597 bis 610 (1957). — Wright, B.: Experimental studies on the relative importance of concentration and duration of exposure to dust inhalation. Brit. J. industr. Med. **14**, 219—228 (1957). — Zorn, O., u. G. Worth: Staublungen im Röntgenbild. Köln: Staufen-Verlag 1952.

Dr. med. H. Drasche, Saarbrücken, Malstatterstr. 17,
Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 697—720 (1959)

Aus dem Aufsichtsbereich des Staatlichen Gewerbearztes Düsseldorf (Leiter: Prof. Dr. Hagen) auf Grund langjähriger Untersuchungen in der Medizinischen Klinik der Fried. Krupp-Krankenanstalten Essen (Chefarzt: Dr. Gerhard Moschinski)

# Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall-Arbeitern

Von

**G. Moschinski**, Essen, **A. Jurisch**, Essen, und **W. Reinl**, Düsseldorf

Mit 8 Textabbildungen

*(Eingegangen am 6. November 1958)*

Die Entwicklung der gesinterten Hartmetalle geht im wesentlichen auf Forschungsarbeiten in der Glühlampenindustrie zurück. Entscheidend für den Erfolg war die Tatsache, daß man den bis dahin üblichen Weg des Einschmelzens von Wolframcarbid verließ und zu seiner Herstellung pulverförmiges, an Kohlenstoff gesättigtes Wolframcarbid entsprechend der Formel WC wählte, das unter Zusatz von Kobaltmetallpulver durch Erhitzen auf Temperaturen im Bereich von etwa 1400—1500° C zu einem festen, porenfreien Körper „zusammensintert". Gegenüber den früher auf dem Schmelzwege gewonnenen Carbidlegierungen weist das Sinterprodukt eine weit höhere Zähigkeit auf und enthält nicht die beim Gußcarbid fast unvermeidlichen Lunker.

Von Deutschland ausgehehend fand das Hartmetall schnell in allen Industrieländern der Welt Eingang und hat dazu geführt, daß es heute eine große Anzahl von Produktionsstätten gibt.

Je nach dem Verwendungszweck ist die Zusammensetzung der Sinterhartmetalle unterschiedlich. Als Richtlinie kann gelten, daß für Verschleißteile und für die Bearbeitung kurzspanender Werkstoffe, wie Gußeisen, Legierungen gefertigt werden, die fast nur Wolframcarbid und Kobalt enthalten, während man für die Zerspanung von Stahl Legierungen verwendet, die neben Wolframcarbid und Kobalt auch Titankarbid und in einem gewissen Ausmaße auch Tantalcarbid enthalten. Schließlich spielt neben einigen anderen Substanzen reiner Kohlenstoff (Flammenruß und Zuckerkohle) eine gewisse Rolle. Das Mengenverhältnis der Ausgangsprodukte beträgt durchschnittlich 87% Wolframcarbid, 5% Titancarbid, 8% Kobalt. Unterschiede im Mengenverhältnis der Grundsubstanzen und im Verarbeitungsverfahren führen zu Hartmetallen verschiedenster Art und Eigenschaft.

Der pulvermetallurgische Herstellungsprozeß des Hartmetalls beginnt mit der Bereitung von metallischem Wolfram- und Kobaltpulver aus Wolframsäure und Kobaltoxyd durch Reduktion mittels Wasserstoff in Glühöfen. Anschließend werden Wolfram und Titanoxyd durch

Erhitzen mit Kohlepulver im Wasserstoffgasstrom zu Wolframcarbid und Titancarbid karburiert. Nach Herstellung einer Pulvermischung aus Wolframcarbid, Titancarbid und Kobalt in bestimmtem Mengenverhältnis wird diese in Kugelmühlen auf feinste Korngröße gebracht. Durch Pressen und Vorsintern bei Temperaturen von 1000° C erhält das Material eine bearbeitungsfähige erste Form, die durch Schleifen, Drehen usw. die gewünschte Gestalt und Abmessung des Werkstückes erhält. Der Formung folgt die Fertigsinterung bei Temperaturen von etwa 1500° C in Gegenwart von Wasserstoff zur Vermeidung einer Oxydation. Die bei Temperaturen dicht unterhalb des Schmelzpunktes erfolgende Sinterung bewirkt ein Zusammenbacken der Metallpulver. Das Sintermetall als Produkt erhält hierbei eine ungewöhnliche Härte und Festigkeit. Nebenstehende Übersicht veranschaulicht diesen Herstellungsgang (Abb. 1).

Im Laufe der Zeit sind von Betriebsangehörigen verschiedener Metallfabriken Klagen über Atembeschwerden laut geworden. Es wurde daher die Frage erörtert, ob Herstellungsprozeß und Bearbeitung des Hartmetalls Gesundheitsschädigungen bewirken, insbesondere ob Hartmetallstäube geeignet sind, eine Pneumokoniose hervorzurufen.

Untersuchungen von 696 Hartmetallarbeitern, die in den Jahren 1948/49 in der Medizinischen Klinik der Fried. Krupp-Krankenanstalten durchgeführt wurden, ergaben eine bemerkenswerte Häufung von Bronchitiden teils spastischen Charakters (Czymek). Es zeigte sich ferner, daß vorwiegend diejenigen Personen betroffen waren, bei denen eine Hartmetall*staub*-Exposition vorlag. Zu diesem Personenkreis gehören Mischer, Formgeber und Ofenarbeiter. Die Morbidität betrug hier 26,8% gegenüber 17,7% bei staubfrei Arbeitenden. In Konsequenz dieser Untersuchungsergebnisse wurden bei den werksärztlichen Einstelluntersuchungen hinfort Personen mit Neigung zu katarrhalischen Erkrankungen der Luftwege von einer Tätigkeit in der Hartmetallfertigung ausgeschlossen.

Zwei weitere Beobachtungen haben Veranlassung gegeben, die aufgeworfene Fragestellung zu verfolgen. In einem Falle handelte es sich um einen Mischer mit etwa 5jähriger Hartmetallstaub-Exposition, bei dem Wiele eine Lungenfibrose zu Lebzeiten nachweisen konnte, und der schließlich an den Folgen einer hinzugetretenen Lungentuberkulose verstarb. Bei der Obduktion fand sich unter anderem eine Lungenfibrose, die mit genügender Wahrscheinlichkeit auf die Einwirkung von Hartmetallstaub zurückgeführt werden konnte. Die eingehende Beschreibung dieses Falles erfolgt in gesonderter Arbeit durch Husten (Pathologisches Institut des Knappschaft-Krankenhauses Essen-Steele). Der andere Fall betraf ebenfalls einen Mischer. Dieser war unter dem klinischen Bilde einer chronisch-rezidivierenden Bronchitis mit Bronchi-

ektasen und Emphysem erkrankt und verstarb im Lungenödem. Die Obduktion lieferte jedoch keinen Anhalt für eine Lungenfibrose.

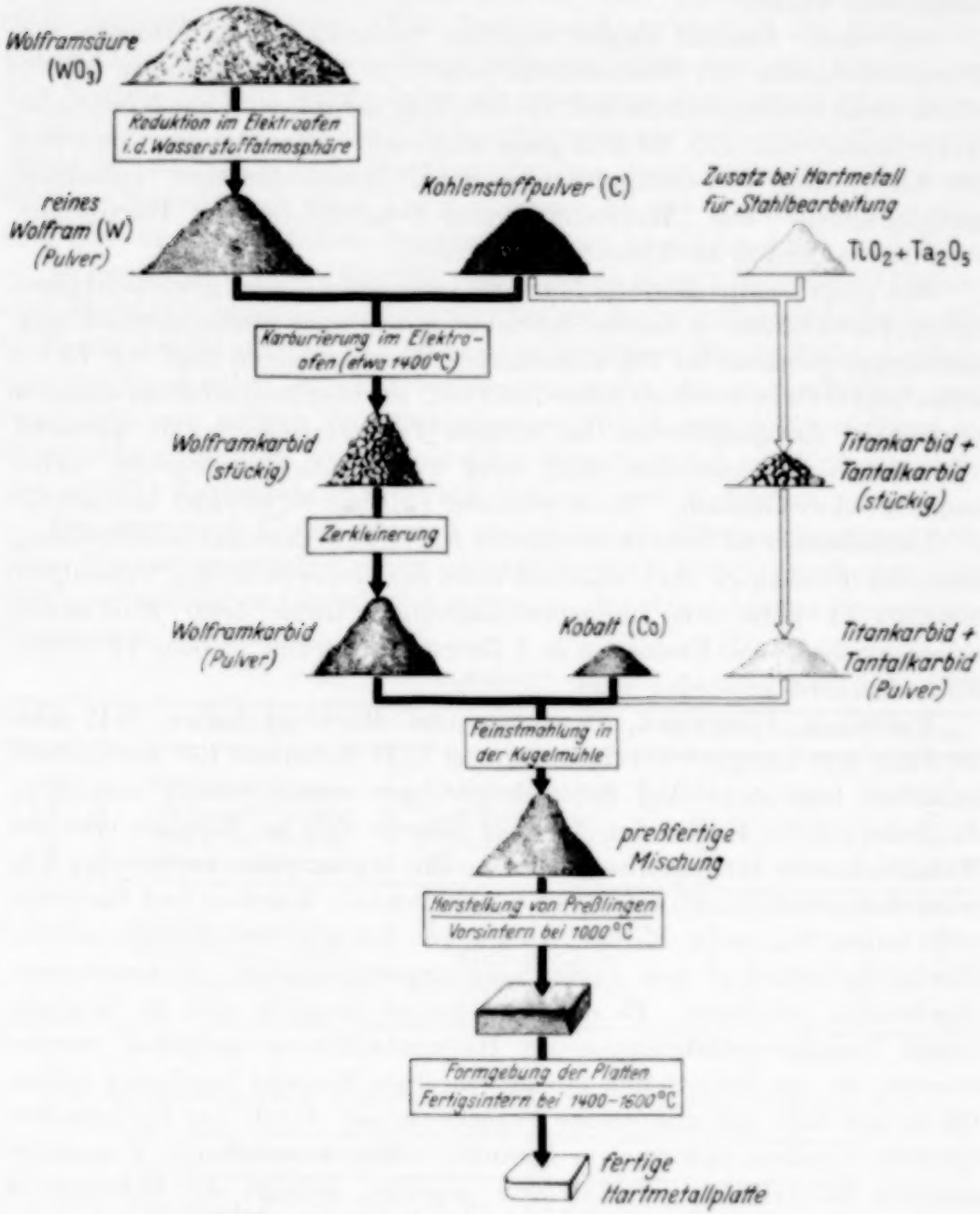



Abb. 1. Werdegang des Widia-Hartmetalls (Schema)

Wiele hat 1951 diese beobachteten Fälle bei einer Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin in Düsseldorf zur Diskussion gestellt. Gleichartige Beobachtungen lagen seinerzeit in Deutschland nicht vor. Lediglich Jobs und Ballhausen haben 1940 bei 27 Arbeitern eines Hartmetallbetriebes 8 beginnende Staub-

lungen mit netzförmiger Zeichnung teils auch kleinfleckigen Herden beschrieben, von denen jedoch 4 vorher einer Steinstaubexposition ausgesetzt waren.

Aus dem Ausland liegen dagegen mehrere Beobachtungen vor. Pneumokoniosen bei Hartmetallarbeitern in Schweden haben bereits einen versicherungsrechtlichen Niederschlag gefunden. Laut Königlicher Verordnung vom 1. 7. 50 sind ganz allgemein „Staublungen, die durch die Einwirkung von anorganischem Staub entstanden sind" entschädigungspflichtig. Die „Herstellung und Bearbeitung von Hartmetall" ist unter anderem als Ursache aufgeführt.

Ein eingehender Bericht über die technischen und gewerbehygienischen Verhältnisse in diesen Betrieben sowie über medizinische Untersuchungsergebnisse bei 200 exponierten Metallarbeitern liegt von Lundgren und Öhman aus dem Jahre 1953 vor. Sie beschreiben unter anderem chronische Lungenfibrosen bei einigen Pulvermischern und -pressern, von denen 3 verstorben sind, und pathologisch-anatomisch untersucht werden konnten. Einen weiteren Fall hat Sundberg beobachtet.

Lundgren und Öhman erwähnen ferner eine persönliche Mitteilung, nach der Forssman 1947 während einer Studienreise in den Vereinigten Staaten 11 Fälle mit Lungenerkrankungen unter 1800 Hartmetallarbeitern und 1950 Fredrick in 2 Detroiter Werken 15 oder 16 weitere Fälle bekannt geworden sind.

Fairhall, Castberg, Carrozzo und Brinton haben 1947 über 36 Fälle mit Lungenveränderungen bei 1537 Arbeitern der Hartmetallindustrie berichtet. Auf Schlußfolgerungen wurde jedoch verzichtet, da mehr als die Hälfte der Arbeiter längere Zeit im Bergbau oder der Metallindustrie tätig gewesen waren. Ein ergänzender technischer Untersuchungsbericht erfolgte 1949 von Fairhall, Keenan und Brinton. 1953 haben Miller u. Mitarb. 3 Fälle von Lungenerkrankungen aus der Hartmetallindustrie mit vorläufigen experimentellen Untersuchungsergebnissen publiziert. Es erscheint jedoch fraglich, daß die beschriebenen Lungenveränderungen als Hartmetallfibrose aufgefaßt werden können, da die Betroffenen fertiggesintertes Material bearbeitet haben. Ob es sich hier um silikotische Veränderungen durch das Schleifmittel handelt, entzieht sich unserer Kenntnis. Eine ausreichende Exposition nämlich ist erfahrungsgemäß nur gegeben, solange die Substanz in Pulverform oder vorgesintertem Zustand vorliegt. Lundgren vertritt gleichfalls die Auffassung, daß es sich bei diesen Fällen wohl nicht um das gleiche Krankheitsbild handele. 1956 haben schließlich Magos, Timár und Szandányi auf einer arbeitsmedizinischen Tagung in Erfurt über einschlägige Beobachtungen bei ungarischen Hartmetallarbeitern berichtet. Von 40 staubgefährdeten Arbeitern und Arbeiterinnen klagten 23 über Atembeschwerden. In 5 Fällen ergaben sich röntgenologisch netzförmige aus Knötchen bestehende

Schatten. Bei den übrigen war lediglich eine stärker ausgeprägte Lungenzeichnung nachweisbar. Eine besondere Neigung zur Progredienz dieser Veränderungen konnte bei weiterer Beobachtung nicht festgestellt werden. Ein Zusammenhang der in der Literatur mitgeteilten schweren, manchmal tödlichen Fälle mit der Einatmung von Hartmetallstaub wurde daher als mindestens zweifelhaft angesehen. In England hat z. B. WYERS (1951) entsprechende Fälle unter 1000 langjährig Beschäftigten eines Hartmetallwerkes nicht beobachten können. Weitere Mitteilungen über Lungenfibrosen in der Hartmetallindustrie sind dem uns zugänglichen Schrifttum nicht zu entnehmen.

In den Jahren 1955 und 1956 sind von uns erneut eingehende Untersuchungen des exponierten Personenkreises mehrer Hartmetallbetriebe im Bezirk des Staatlichen Gewerbearztes Nordrhein durchgeführt worden. Gleichzeitig wurden solche Arbeiter untersucht, die ausschließlich und langjährig mit einigen Grundsubstanzen für Hartmetallherstellung in Berührung gekommen sind. Insgesamt erstrecken sich die Untersuchungen auf 331 Exponierte, davon 308 Männer und 23 Frauen.

Der folgenden Übersicht sind die einzelnen Fertigungsstätten mit ihren Expositionsmöglichkeiten gegenüber dem Vorsintermaterial und den hauptsächlichen Grundsubstanzen und der Anzahl der untersuchten Personen zu entnehmen.

*Tabelle 1*

| Werk | Fertigung | Exposition | Männer | Frauen | Summe |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Hartmetallfabrik | Hartmetallstaub | 119 | 14 | 133 |
| 2 | Hartmetallfabrik | Hartmetallstaub | 21 | 2 | 23 |
| 3 | Hartmetallfabrik | Hartmetallstaub | 23 | — | 23 |
| 4 | Hartmetallfabrik | Hartmetallstaub | 119 | 7 | 126 |
| 5* | Titanfabrik | Titanoxydstaub | 15 | — | 15 |
| 6 | Katalysatorenfabrik | Kobaltoxydstaub | 6 | — | 6 |
| 7 | Glühlampenfabrik (Glühfadenherstellung) | Wolframstaub Wolframoxydstaub Molybdän | 5 | — | 5 |
| | | | 308 | 23 | 331 |

Die Aufteilung nach Arbeitsgruppen ergab folgendes Bild:

| Hartmetallfabriken | Andere |
|---|---|
| 55 Mischer | 15 Titanoxydarbeiter |
| 197 Former | 6 Kobaltarbeiter |
| 31 Sinterer | 5 Wolframarbeiter |
| 17 Sonstige (Laboranten usw.) | |
| 300 | 26 |

* *Anmerkung:* Die Untersuchung in den Werken 5, 6 und 7 erfolgte zwecks Feststellung, ob Titanoxyd- bzw. Kobaltoxyd- oder Wolframoxyd-Stäube allein Fibrosen auslösen können. Wir haben in diesem allerdings kleinen Untersuchungsgut nur bei 3 Titanarbeitern leichte Fibrosen nachweisen können.

Die einzelnen Untersuchungen wurden nach internistischen Gesichtspunkten durchgeführt. Einer eingehenden Erhebung der Berufs- und Krankheitsanamnese folgten somatische, röntgenologische und bei vielen Personen elektrokardiographische Untersuchungen, Ermittlungen von Laboratoriumswerten und Funktionsprüfungs-Ergebnissen. Ein kleinerer Teil der Untersuchten ist allerdings nur röntgenologisch erfaßt worden. Bei unseren Untersuchungen sind wir von den Werksärzten Siemens (Krefeld), Zeule (Düsseldorf) und Hörlein (Leverkusen) unterstützt worden. Bei der Auswertung wurde im Hinblick auf betriebstechnische Einrichtungen und Merkmale des Bearbeitungsvorganges in den Hartmetallfabriken eine Beschränkung auf die Arbeitsgruppen der Mischer, Formgeber und Sinterer möglich.

Wegen früher oder gleichzeitig erfolgter Steinstaubexposition mußten 8 Fälle unberücksichtigt bleiben, von denen 5 röntgenologisch Lungenfibrosen beginnenden Grades erkennen ließen. In einigen weiteren Fällen war die Hartmetallstaub-Exposition so minimal, daß Beschwerden oder Krankheitserscheinungen nicht erwartet werden konnten. Schließlich wurde ein Fall ausgeschlossen, weil der Fibroseverdacht bei offen-cavernöser Lungentuberkulose unsicher blieb.

Als Bestätigung unserer früheren Beobachtungen brachte auch diese Untersuchungsreihe einen erhöhten Prozentsatz an Atembeschwerden und katarrhalischen Erkrankungen der Luftwege. Darüber hinaus wurden in 59 Fällen Strukturveränderungen des Lungengewebes röntgenologisch festgestellt, die als Fibrose zu deuten waren. Betroffen waren hier 57 Männer und 2 Frauen und zwar 9 Mischer, 2 Mischerinnen, 41 Former, 4 Sinterer und 3 Titanarbeiter. 20 von diesen zeigten das Bild einer beginnenden Fibrose, 38 ein leichtes bzw. etwas fortgeschritteneres Stadium. Bei einem weiterem fanden sich schwerwiegende Lungenveränderungen mit ausgeprägter pulmonaler Insuffizienz und chronischem Cor pulmonale. Diejenigen 3 Fälle, die sich durch einen besonderen klinischen und röntgenologischen Krankheitsverlauf auszeichneten, werden noch eingehend beschrieben. Schließlich mußte in 20 Fällen der Verdacht einer initialen Pneumokoniose geäußert werden.

*Tabelle 2*

| | 0 | V. | Beginnend | Leicht | Schwer | + Tuberkulose | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Former . . . . | 140 | 15 | 15 | 25 | 1 | 1 | 197 |
| Mischer . . . . | 40 | 4 | 2 | 9 | — | — | 55 |
| Sinterer . . . | 26 | 1 | 3 | 1 | — | — | 31 |
| Sonstige . . . | 17 | — | — | — | — | — | 17 |
| Titanarbeiter . | 12 | — | — | 3 | — | — | 15 |
| Wolframarbeiter | 5 | — | — | — | — | — | 5 |
| Kobaltarbeiter . | 6 | — | — | — | — | — | 6 |
| | 246 | 20 | 20 | 38 | 1 | 1 | 326 |

Die berufsanamnestischen Erhebungen ließen in allen Erkrankungs- und Verdachtsfällen eine Steinstaubexposition oder Gefährdung durch andere hier nicht in Betracht kommende Stäube mit genügender

Sicherheit ausschließen. Für eine familiäre oder individuelle Disposition zu Erkrankungen der Respirationsorgane ergaben die Anamnesen keine Anhaltspunkte. Die Expositionszeiten gegenüber Hartmetallstäuben schwankten bei den einzelnen Krankheitsfällen zwischen 3 und 26 Jahren. Sichere Beziehungen zwischen Dauer der Staubgefährdung und Auftreten von Atembeschwerden, klinischen und röntgenologischen Lungenveränderungen sowie Intensität der Fibrosen traten nicht zutage. Dennoch ist es nicht ganz von der Hand zu weisen, daß bei Mischern Luftmangelerscheinungen und pulmonale Krankheitsbefunde etwas früher als bei den übrigen exponierten Arbeitern in Erscheinung treten. Die mittlere Expositionsdauer der erkrankten Mischer betrug z. B. in einem Werk 9,7 Jahre gegenüber 15,9 Jahren bei Formern. In anderen Fabriken wieder lagen diese Durchschnittswerte bedeutend niederiger, was vielleicht auf unterschiedliche Expositionsstärke zurückgeführt werden kann.

Im Vordergrund der Beschwerden standen Kurzatmigkeit bei körperlichen Anstrengungen und Husten mit Auswurf. Schicksalhafte Erkrankungen und altersgebundene Verschleißerscheinungen der Thoraxorgane konnten ursächlich ausgeschlossen werden. Herzbeschwerden oder Beschwerden seitens anderer Organsysteme wurden mit geringen Ausnahmen nicht vorgebracht.

Die Erkrankten gehörten hauptsächlich den Altersgruppen zwischen 30 und 50 Jahren an und befanden sich ausnahmslos in zufriedenstellendem Allgemeinzustand. Es waren sämtliche Konstitutionstypen vertreten ohne Bevorzugung eines bestimmten Körperbautyps. Die somatischen Untersuchungen ergaben leichte bis mittelgradige Emphysembildungen mit ihrer üblichen Symptomatik. Ferner wurden trockene und feuchte Bronchitiden teils spastischen Charakters festgestellt.

Die röntgenologischen Veränderungen der Lungenstruktur, deren Entwicklung in einer Reihe von Fällen an Hand vorliegender Aufnahmeserien verfolgt werden konnte, äußerten sich zunächst in einer häufig basal-medial beginnenden und sich diffus ausbreitenden feinstreifig-netzförmigen Vermehrung der Lungengrundzeichnung. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine kleinfleckige, ziemlich weiche Nodulation, die fortschreitend alle Lungenfelder recht diffus besetzte. Im Gegensatz zur Silikose wurden die lateralen Partien der Mittelgeschosse hiervon nicht bevorzugt. Eine Verdichtung und Deutlichkeit der Granulierungen ist eher in den Obergeschossen zu beobachten. Schließlich traten Hilusverdichtungen und größere, unregelmäßige, nicht selten symmetrische Trübungsbezirke in den Mittelfeldern hinzu. Die fibrotischen Veränderungen waren auf Hartstrahl-Vergrößerungsaufnahmen besonders deutlich erkennbar. Bei tomographischer Untersuchung dagegen fanden sie sich erst im fortgeschrittenen Stadium wohl infolge schichtbedingter Projektionsverhältnisse. In einigen Fällen waren ferner gleichzeitig

alte spezifische Herdschatten vorhanden, für deren Aktivität jedoch Anhaltspunkte nicht gegeben waren.

Die Prüfung der respiratorischen Leistungsbreite deckte in fast allen Fällen beginnende bis mittelgradige Einschränkungen auf. Sie äußerten sich in einer Einengung der Atemweite, Verkürzung der apnoischen Pause, Leistungsminderung auf der James-Box, Erniedrigung des Pneumometerwertes und Reduzierung der Vitalkapazität um durchschnittlich 6,4% bei Berücksichtigung von Körperoberfläche und Lebensalter. Körperbelastungen führten in den fortgeschrittenen Fällen zu Dyspnoe mit Reizhusten und verzögertem Rückgang der Atemfrequenz. In einigen Fällen durchgeführte oxymetrische Untersuchungen stimmten mit diesen Funktionsergebnissen überein.

Rückwirkungen der Fibrose auf das Herz- und Kreislaufsystem wurden in 3 Fällen gefunden. Bei 2 von diesen äußerte sich die beginnende Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf elektrokardiographisch in rechtstypischem Kurvenverlauf mit P-pulmonale nach Belastung. Bei dem dritten hatte sich bereits ein chronisches Cor pulmonale mit charakteristischer Symptomatik entwickelt. Bei allen übrigen konnten sichere Krankheitsbefunde am Herz- und Kreislaufsystem nicht festgestellt werden. Lediglich elektrokardiographisch waren in 5 Fällen coronare Durchblutungsstörungen nachzuweisen. Einer Betonung der rechten Herzkontur, die auf einigen Röntgenbildern ins Auge fiel, ließ sich noch keine sichere pathologische Bedeutung beimessen. Ihr Zustandekommen durch Achsendrehung des Herzens wurde diskutiert.

An den übrigen Organsystemen fanden sich keine krankhaften Abweichungen. Die Sputumuntersuchungen auf säurefeste Stäbchen, Asthmabestandteile und Herzfehlerzellen verliefen negativ. Ebenso wurden keine krankhaften Veränderungen von Blutsenkung und Blutbild gefunden. Siemes fand in einem Betrieb, in dem Tetralin zur Anfeuchtung benutzt wird im Urin der Arbeiter nach der Schicht eine positive Trommerprobe. In den übrigen Betrieben wurde diese Beobachtung nicht bestätigt.

Im Hinblick auf die noch spärlichen Mitteilungen im Schrifttum und die Besonderheiten ihres Krankheitsverlaufes seien die 3 folgenden Beobachtungen kasuistisch mitgeteilt.

**Fall 1.** 48jähr. Mann. Seit 1934 im Hartmetallbetrieb; 15 Jahre Dreher in der Formgebung, 7 Jahre Dreher im Hartmetallprüfraum. Keine Steinstaubexposition. Mutter mit 51 Jahren an Lungentuberkulose verstorben. Selbst nicht ernstlich krank gewesen.

Krankheitsbeginn 1939 mit langsam zunehmender Atemnot. Seit Frühjahr 1954 rasche Verschlimmerung bei deutlicher Witterungsabhängigkeit. Hinzutreten von Husten und Auswurf. Keine Nachtschweiße. Keine Herzbeschwerden.

Nach Röntgen-Reihenuntersuchung im Juli 1954 stationäre Aufnahme und Beobachtung im Fried. Krupp-Krankenhaus Essen (Aufnahme-Buch-Nr. 3681). Guter Allgemeinzustand. Thorax etwas elastizitätsgemindert. Lungen klinisch

ohne Krankheitsbefund. Herz-Kreislaufsystem geordnet. Übriger Organbefund normal. EKG regelrecht. Temperaturen, Blutsenkung, Blutbild, Urin, Lues-Reaktionen normal. Sputum, Rachenabsrich und Magensaft mikroskopisch und kulturell frei von Tuberkelbacillen. Funktionell: leichte respiratorische Insuffizienz.

Röntgenuntersuchung: Lungengrundzeichnung feinstreifig-netzförmig vermehrt mit angedeuteter feinster weicher Tüpfelung in allen Feldern. Im 2. ICR links kirschgroße, vorwiegend streifige, etwas härtere Verschattung mit hiluswärts ziehendem Strang. Gegenüber 1952 Befundverschlechterung.

Nach Zunahme der Atembeschwerden Kontrolluntersuchung im März 1956: Deutliche Ruhedyspnoe. Bellhusten. Lippencaynose. Thorax ziemlich starr mit Sahlischem Emphysemkranz. Klinisch Lungenemphysem. Kein Katarrh. Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf mit akzentuiertem P 2 und beginnendem P-pulmonale im EKG. Funktionell: erhebliche respiratorische Insuffizienz. V. K. 1000 $cm^3$.

Röntgenuntersuchung: Zunahme der streifig-fleckigen Lungenzeichnung mit perihilärer Verdichtung und beginnender Confluens in den Unterfeldern. Hili deutlich verbreitert bei deutlichem Zusammenhang mit den beschriebenen Lungenveränderungen. Hartstrahlvergrößerungsaufnahme: Kleine dichtstehende Körnelung, einzelne alte spezifische Spitzenherde. Herzgröße an der Grenze der Norm. Konturen etwas unscharf. Kymographisch: Pleurokardiale Verwachsungen beiderseits mit deutlicher Mitbewegung der Hilen (Abb. 2, Rö.-Aufnahme S. W. 1954; Abb. 3, Rö.-Aufnahme S. W. 1956).

**Fall 2**. 36jähr. Mann. 1939—1942 Schleifer (Kunststein), ab 1949 Bankhelfer in der Formgebung. Keine Steinstaubexposition. Keine familiäre Belastung. Selbst bis auf Erkältungen, eine Extremitätenverwundung und Dystrophie in russischer Gefangenschaft nicht krank gewesen.

Krankheitsbeginn 1949 mit leichter Atemnot, Husten und Auswurf, vereinzelten Nachtschweißen.

Untersuchung im Februar 1949: Guter Allgemeinzustand. Klinisch kein pathologischer Organbefund. Senkung, Blutbild, Urin normal.

Röntgenologisch: zwerchfellwärts streifig vermehrte Lungengrundzeichnung, rechter Herz-Zwerchfellwinkel verstrichen. In Folgezeit Neigung zu Bronchialkatarrhen und leichte Zunahme der Atembeschwerden.

Nachuntersuchung im April 1951: Klinisch und röntgenologisch ohne Befundänderung.

Nachuntersuchung im Juni 1955 nach weiterer Zunahme der Atembeschwerden: Leichte Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Gewichtsverlust. Klinisch diffuse trockene Bronchitis. Mäßige respiratorische Insuffizienz.

Röntgenologisch: allgemein vermehrte Lungengrundzeichnung mit feinstreifigen, fleckigen Einlagerungen im rechten Oberfeld und kleinen weichen Abschattungen im rechten Mittelgeschoß. Hili auffallend plump und dicht. Angedeutet wabige Lungenzeichnung im rechten Unterfeld.

Juli 1955 Klinikbeobachtung wegen Verdacht auf Morbus Boeck: Keine Bestätigung durch entsprechende Einzeluntersuchungen. Kein Anhalt für aktive Tuberkulose. Weitere Röntgenkontrollen trotz Behandlungsversuchs ohne Befundänderung. Beginnende Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf mit Rechtstyp und P-pulmonale im Belastungs-EKG (Abb. 4, Sch. W. 1954; Abb. 5, 1955; Abb. 6, Hartstrahlaufnahme einer gesunden Vergleichsperson; Abb. 7, Hartstrahlaufnahme von Sch. W.).

**Fall 3**. 53jähr. Mann. Seit 1929 Schlosser und Schleifer (Kunststein) in der Formgebung, ab 1948 Maßprüfer. Keine Steinstaubexposition. Keine familiäre Belastung. Selbst nicht ernstlich krank gewesen.

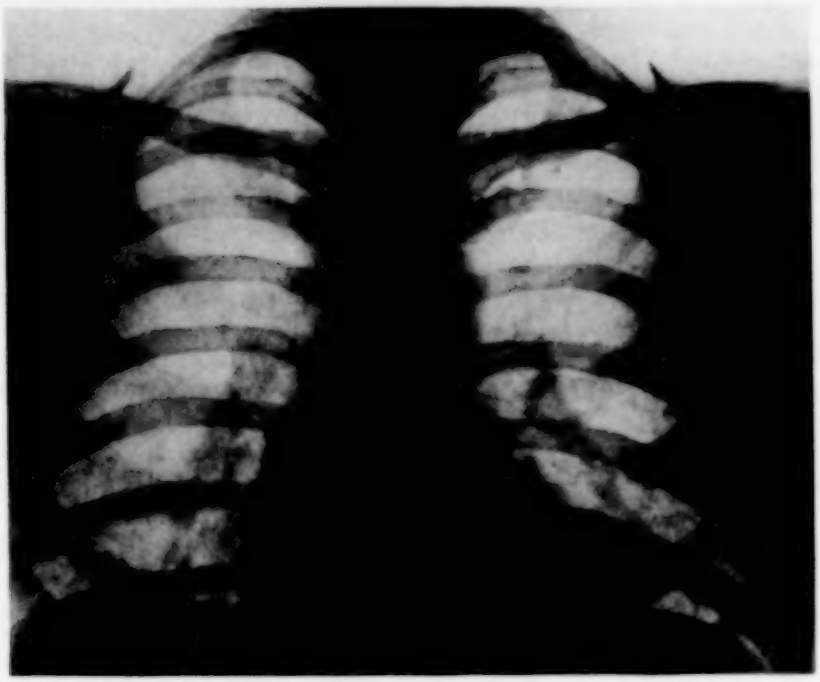


Abb. 2. Röntgenaufnahme des S. W. 1954

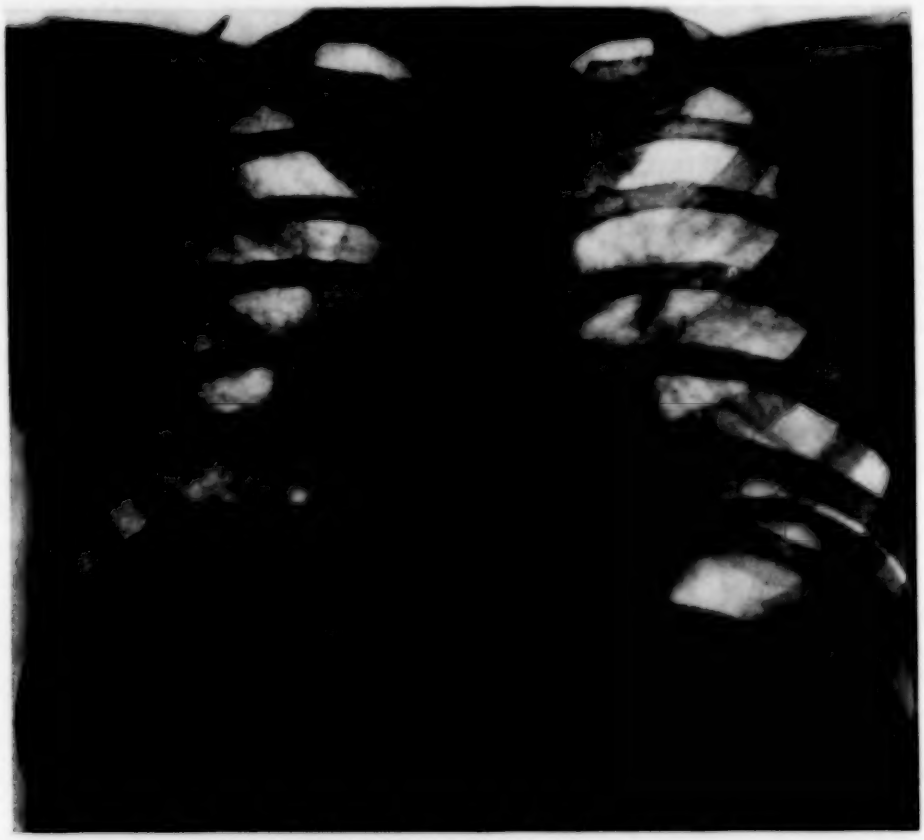


Abb. 3. Röntgenaufnahme des S. W. 1956

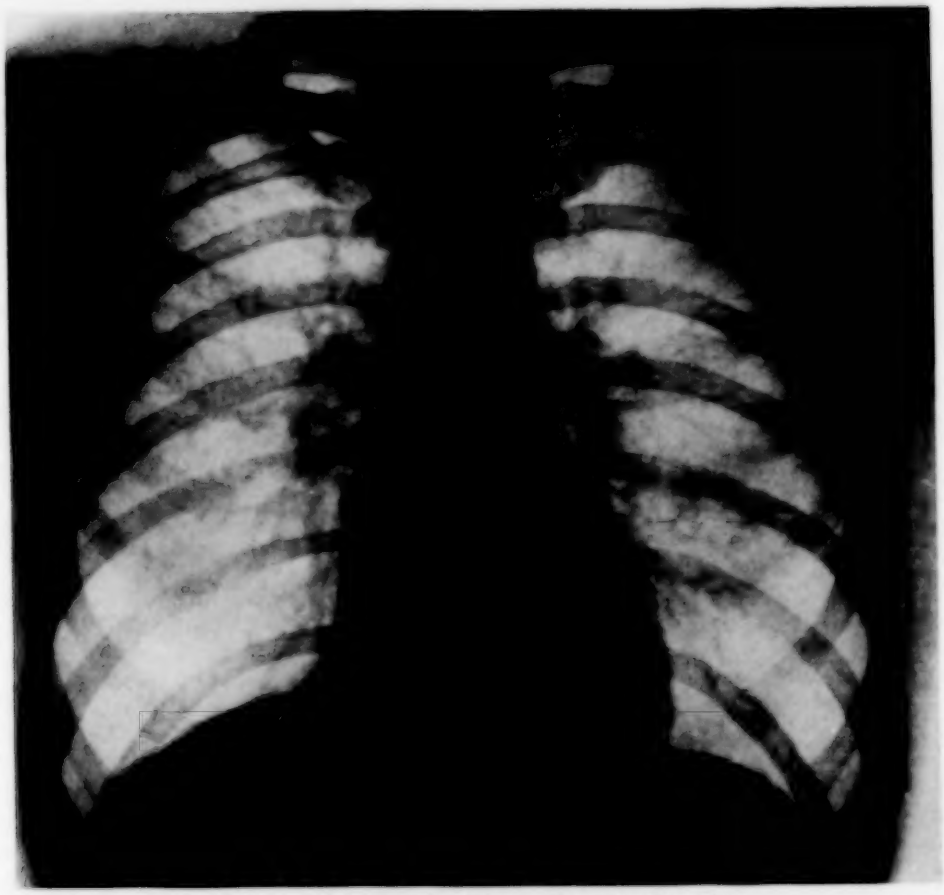


Abb. 4. Röntgenaufnahme des Sch. W. 1954

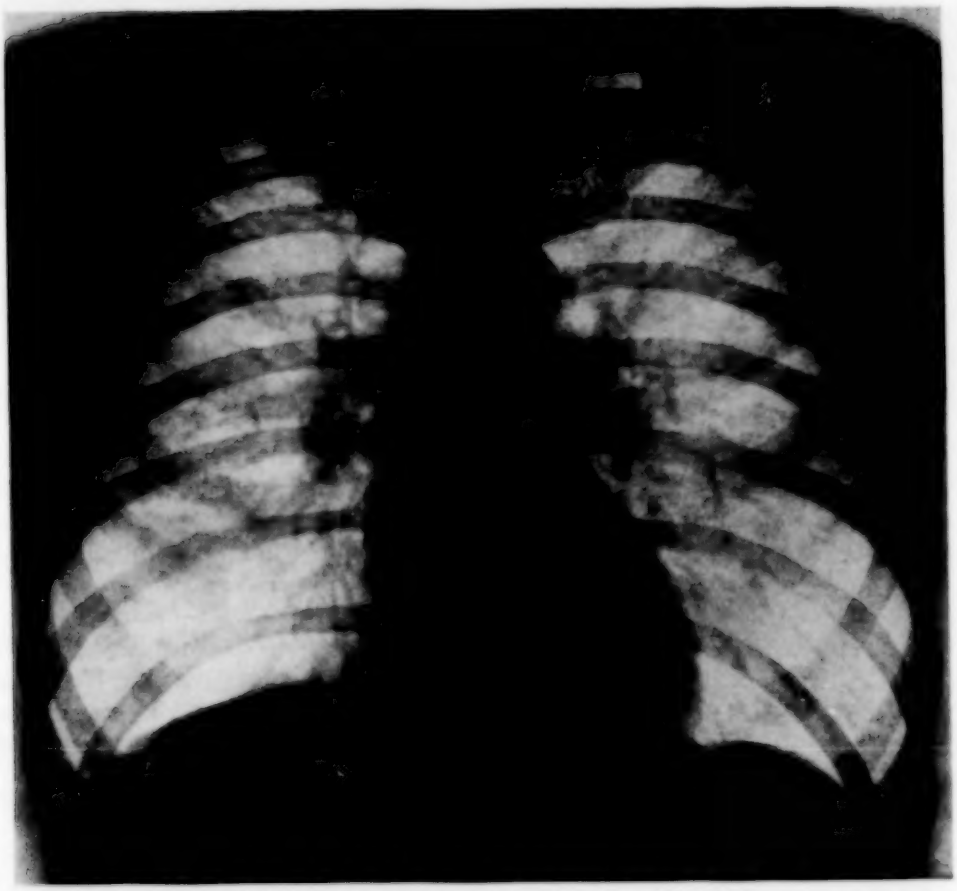


Abb. 5. Röntgenaufnahme des Sch. W. 1955

Abb. 6

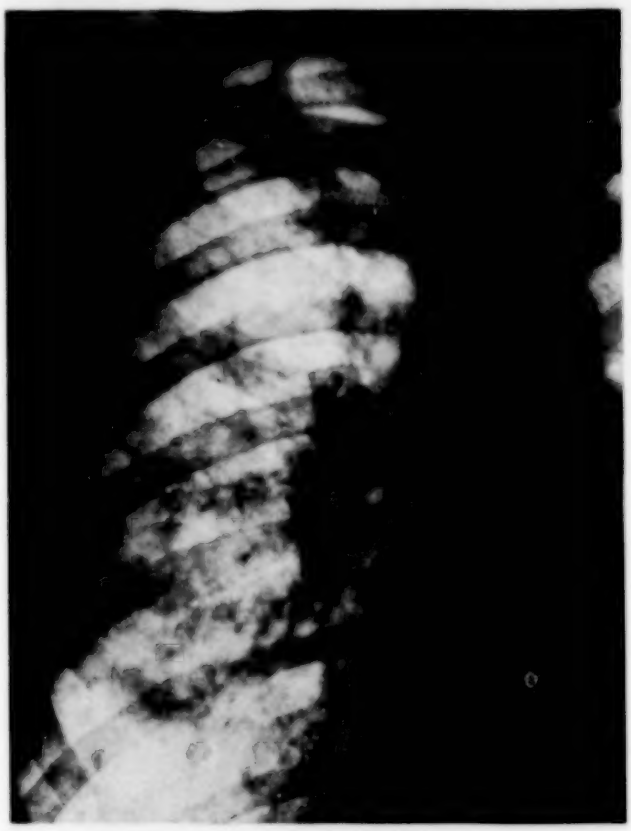


Abb. 7

Krankheitsbeginn 1951 mit Atemnot bei Anstrengungen, Husten und wenig Auswurf.

1952 klinische Organuntersuchung ohne pathologischen Befund. Blutsenkung, Urin und Sputum normal.

Röntgenologisch: Streifig vermehrte Lungengrundzeichnung und angedeutete feine Körnelung besonders lateral in den Ober- und Mittelfeldern. Auffallend plumpe Hili, links mit krümeligen Kalkeinlagerungen. Allmähliche Zunahme der Atembeschwerden.

Nachuntersuchung Mai 1955: Guter Allgemeinzustand. Atemweite etwas reduziert. Mäßige respiratorische Insuffizienz nach Belastung. Klinisch basales Lungenemphysem. Herz- und Kreislaufsystem geordnet. Übrige Organe ohne Krankheitsbefund. Elektrokardiographisch beginnendes P-pulmonale. Blutsenkung, Urin, Blutbild und Sputum normal.

Röntgenologisch: Zunahme der vermehrten Lungengrundzeichnung und feinfleckigen Körnelung. Hili weiter verdichtet. Unterfeldemphysem (Abb. 8, Rö.-Aufnahme Sch. H. 1955).

Um ein Bild über die gegenwärtige Hartmetallstaubentwicklung an den einzelnen Arbeitsplätzen zu erhalten, wurden auf Veranlassung des Staatlichen Gewerbearztes im Jahre 1956 an verschiedenen Betriebspunkten

Abb. 6. Hartstrahlaufnahme einer gesunden Vergleichsperson

Abb. 7. Hartstrahlaufnahme von Sch. W.

der einzelnen Hartmetallfabriken Staubmessungen durch das Staubforschungsinstitut des Verbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V. Bonn durchgeführt (Dr. HASENCLEVER, Dipl.-Ing. KÜHNEN).

Es erfolgten gravimetrische Bestimmungen des Staubgehaltes der Luft mittels eines in diesem Institut gebauten modifizierten Martius-Filtergerätes, durch welches mittels eines Bosch-Gebläses über eine Gasuhr und einen Rotamesser die benötigte

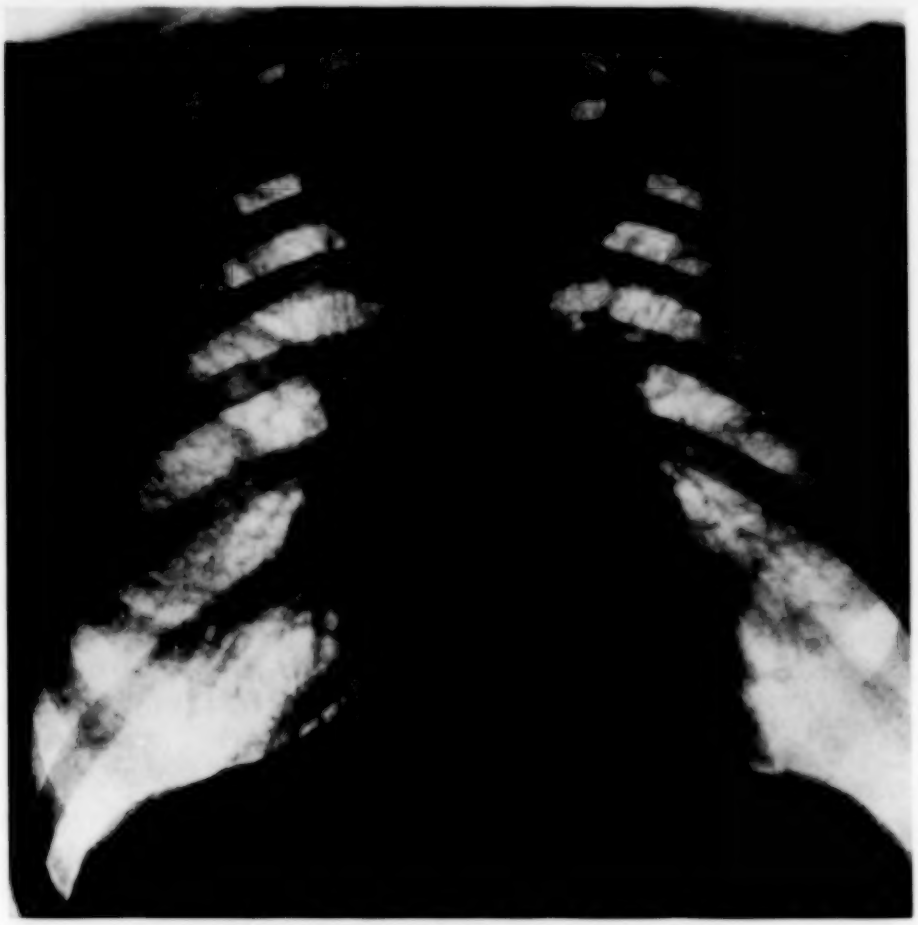


Abb. 8. Röntgenaufnahme von Sch. W. 1955

Luft angesaugt wurde. Das Filtergerät war jeweils mit einem Glasfaserfilter bzw. einem Filterpapier Nr. 590 der Firma Schleicher und Schüll bestückt. Zum Ansaugen der Raumluft wurde auf das Filtergerät eine Dachsonde mit Ringspalt gesetzt. Vor der Bestimmung des Leergewichtes und des Gewichtes des beauf. schlagten Filter wurden die Filter 20 min lang im Trockenschrank bei 110° C getrocknet und anschließend zur Abkühlung 45 min lang im Exsiccator über Chlorcalcium belassen. Anschließend erfolgte die Wägung. Zur Bestimmung der Teilchenzahl-Konzentration wurde das Konimeter HS der Firma Sartorius (Göttingen) benutzt, zur Auszählung der Proben ein Staubprojektionsmikroskop der Firma Leitz bei einer Gesamtvergrößerung von 360fach. Um ein Bild über den lungengängigen Anteil des Staubes zu gewinnen, wurde die Staubpartikelgröße mit dem Grenzwert von 5 $\mu$ berücksichtigt.

Nach Bestimmung des Gesamtstaubgehaltes wurde an mehreren Meßorten noch der Kobaltanteil ermittelt. Hierzu wurde das Filter $^1/_2$ Std lang in Salz-

säure 1:1 gekocht, der unlösliche Anteil abfiltriert und das Filtrat zur Vertreibung der überschüssigen Säure über dem Wasserbad stark eingeengt. Ein hierbei sich absetzender brauner, leicht sirupöser Niederschlag konnte vollständig erst durch Membranfilter getrennt werden. Auch danach blieb die klare Lösung noch leicht gelblich gefärbt, was auf geringe Beimengungen von Eisen schließen ließ. Das Kobalt wurde dann in der auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllten Lösung mit Ammonrhodanid colorimetrisch bestimmt. Die hierbei durch das Eisen aufgetretene Rotfärbung konnte durch Zusätze nicht ganz entfärbt werden, wodurch die blaue Kobaltfarbe einen leicht grünen Schimmer erhielt, der beim Colorimetrieren durch geeignete Lichtfelder auszuschalten war.

*Tabelle 3*

| Werk | Betriebsabteilung | Meßort | Zone | Staubkonzentration gravimetrisch (Mittelwerte) mg/m³ Luft | Partikelkonzentration konimetrisch (Mittelwerte) T/cm³ | Lungengängiger Anteil in % | Partikel über 5 μ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Formgebung | Dreherei | Atemzone | 3,44 | 1167 | 99,2 | 0,5—2,0 |
| | | Dreherei | Atemzone | 0,37 | 600 | 97,3 | |
| | | Schleiferei | Raummessung | 0,34 | 200—600 | | 1,0—3,0 |
| | Pulverabteilung | Siebraum | Raummessung | 0,81 | 300 | | 0,2 |
| | | Mischraum 1 | Raummessung | 1,03 | 400 | | 0,2 |
| | | Mischraum 2 | Raummessung | | 400 | | 0,2 |
| | | Mischraum 3 | | | | | |
| 2 | Formgebung | Schleiferei | Atemzone | 0,52 | 220 | 93,5—99,6 | |
| 3 | Formgebung | Schneidraum | Raummessung | 0,66 | 625 | | |
| | | | Atemzone | | 600—1600 | 98,5—99,9 | |
| | | Dreherei | Atemzone | 1,66 | 1433 | 98,9—99,2 | |
| | | | | | 1600—2000 | | |
| | Pulverabteilung | Mahlraum | Atemzone | | 1200 | 99,8 | |
| 4 | Formgebung | Trennbank | Atemzone | 13,5 | | | |
| | | Schleiferei | Raummessung | 5,94 | | | |

Aus den gravimetrischen und konimetrischen Staubmessungsergebnissen (s. Tabelle 3) geht in Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen bei wiederholten Betriebsbesichtigungen hervor, daß die gegenwärtigen Staubverhältnisse mit wenigen Ausnahmen in den einzelnen Hartmetallwerken mit ihren verschiedenen Fertigungsabteilungen zufriedenstellend bis gut sind. Es muß jedoch beachtet werden, daß die Expositionsbedingungen früher und vornehmlich während des letzten Krieges infolge der Verdunkelungen und der hierdurch bedingten schlechten Belüftung, der Mehrschichten usw. beträchtlich ungünstiger gewesen sind. Im Laufe der Jahre ist die Staubbekämpfung laufend verbessert und vervollständigt worden.

Bei der großen Schwebefähigkeit des Staubes, dessen Partikelgröße zu 90—100% unter 5 μ liegt (nach ungarischen Messungen zu 70—95%

unter 2,5 $\mu$) — also lungengängig ist — kann jedoch eine gewisse Verstaubung nicht vermieden werden. Während der Staubanfall in der Formgebungsabteilung einigermaßen gleichbleibend ist, treten in der Pulverabteilung beträchtliche Staubspitzen auf.

*Tabelle 4*

| | Staubkonzentration gravimetrisch mg/m³ Luft | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I | | II | | III | |
| | A | R | A | R | A | R |
| Pulver-abteilung | — | 1,03 | 1,1—32,0 | — | 10,6—14,0 | 2,0—3,3 |
| Formgebung | 3,44—13,5 | 0,66—5,94 | 0,1—15,0 | 0,2—3,0 | 1,0—5,0 | 0,5—2,2 |

I = Eigene Ergebnisse 1956; II = Ergebnisse von LUNDGREN und ÖHMAN 1953; III = Ergebnisse von FAIRHALL u. Mitarb. 1949. A = Atemzone; R = Raumluft.

Es hat sich ferner gezeigt, daß die Höhe der Staubkonzentration in Abhängigkeit zur Größe des bearbeiteten Hartmetall-Werkstückes steht. Sie liegt bei großen Werkstücken eindeutig höher als bei solchen mittlerer und kleiner Abmessung.

Beträchtliche Differenzen zwischen der Staubkonzentration in der Atmungszone des Arbeiters und der Raumluft sind ohne weiteres verständlich. Wesentliche Unterschiede der Partikelgröße an den einzelnen Arbeitsplätzen, wie sie JORS und BALLHAUSEN beschrieben haben, konnten unsererseits nicht festgestellt werden. Sie hatten bei Mischern und Mahlern eine Exposition gegenüber groben Stäuben beobachtet, beim Schleifen dagegen gegenüber kleineren Partikeln und feinen Stäuben.

*Tabelle 5*

| | Staubkonzentration gravimetrisch mg/m³ Luft | |
|---|---|---|
| | Atemzone | Raumluft |
| Große Werkstücke | 3,44—13,5 | 5,94 |
| Kleine Werkstücke | 0,37—0,52 | 0,34—0,66 |

Bezüglich der chemischen Zusammensetzung des schwebenden Staubes in den Fertigungsstätten der Hartmetallwerke sind entsprechende Untersuchungen vorgesehen. Bisher konnten nur Kobalt-Analysen durchgeführt werden. Der ermittelte Kobaltanteil des Gesamtstaubes schwankte zwischen 4,25 und 8,4%, die Kobaltkonzentration in der Luft zwischen 0,043 und 0,57 mg/m³ (s. Tabelle 6). Zum Vergleich seien die Untersuchungen von LUNDGREN und ÖHMAN in Tabellen angeführt.

Bei der Beurteilung des Verstaubungsgrades der Hartmetall-Fertigungsstätten muß berücksichtigt werden, daß angesichts des noch ungeklärten Wirkungsmechanismus des Hartmetallstaubes die Größe der

aus medizinischen Gründen zulässigen Staubkonzentration einen unbekannten Faktor darstellt.

Man wird daher bedacht sein, auch weiterhin für ständige Verbesserungen der Staubverhältnisse zu sorgen. Neben geeigneter Plazierung und sorgfältiger Wartung der Absauggeräte zur Vermeidung entstehender Staubspitzen, regelmäßiger Filterreinigung und Verwendung der Staubmasken können zusätzliche Raumbelüftungsanlagen und Verbesserungen der Abluftführung mit Vergrößerung des Absaugequerschnittes in Betracht gezogen werden. Einer Staubanreicherung an den der Luftzuführung entgegengesetzten Stellen ist durch gleichmäßige Frischluftzufuhr zu begegnen. Die Staubausbreitung in den Arbeitsräumen ließe sich durch Verlegung wenig Raum beanspruchender Arbeitsplätze in Kapellen mit Absaugeanlage verringern.

Tabelle 6. *Eigene Untersuchungsergebnisse* (1956)

| | Gesamtstaub gravimetrisch mg/m³ Luft | Kobaltanteil vom Gesamtstaub % | Kobaltkonzentration mg/m³ Luft |
|---|---|---|---|
| **Staubproben aus der Einatmungszone** | | | |
| *Formgebung* | | | |
| Schleiferei . . | 0,52 | 8,4 | 0,043 |
| Dreherei . . | 1,66 | 8,4 | 0,14 |
| Trennbank . | 13,5 | 4,25 | 0,57 |
| Schleiferei . . | 5,94 | 4,35 | 0,26 |
| **Staubproben aus der Raumluft** | | | |
| *Formgebung* | | | |
| Schneidraum | 0,66 | 7,1 | 0,046 |

Tabelle 7. *Schwedische Ergebnisse* [Lundgren und Öhman (1953)]

| | Analysen | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Staub mg/m³ | Wolfram % | Titan % | Kobalt % |
| **Staubproben aus der Einatmungszone** | | | | |
| *Pulverabteilung* | | | | |
| a) Reduzieren . . | 1,1—32,0 | 72—78 | — | — |
| b) Karborieren . . | — | — | — | — |
| c) Sieben, Mahlen | 3,7—26,0 | 85 | — | 5—12 |
| *Formgebung* | | | | |
| a) Pressen . . . . | 15 | 80 | 6 | 14 |
| b) Schleifen . . . | 0,1—3,4 | 88 | 0,2 | 7 |
| c) Abdrehen . . . | 7,0—7,5 | 70 | 5 | 8 |
| **Staubproben aus der Raumluft** | | | | |
| *Formgebung* | | | | |
| a) Pressen . . . . | 0,7—3,0 | 85 | 10 | 5—8 |
| b) Schleifen . . . | 0,2—0,7 | 80—85 | 7—12 | 2—8 |

An Hand der bisherigen Mitteilungen im Schrifttum und unserer eigenen Erfahrungen kommt man zu dem Schluß, daß bei einer bestimmten Anzahl von Hartmetallarbeitern nach wechselnd langer Hart-

metallstaubexposition hiermit zusammenhängende Respirationsbeschwerden auftreten können. Auf Grund der Ergebnisse laufender Betriebsüberwachung ist eine zufällige Häufung unwahrscheinlich. Die im Vordergrund stehenden Klagen sind Atembeschwerden, Husten und Auswurf. Das klinische Bild ist beherrscht von anfänglichen Bronchitiden, teils spastischen Charakters, in schwereren Fällen mit nachfolgender Emphysembildung und respiratorischer Insuffizienz. Bei einem Teil der Fälle entwickelt sich eine Lungenfibrose mit entsprechendem Röntgenbefund. Während Lundgren und Öhman Übergänge von Fällen mit katarrhalischen Beschwerden zu solchen mit Fibrosen nicht beobachten konnten, glauben wir Anhaltspunkte hierfür gefunden zu haben. Wir haben eine ganze Reihe von Hartmetallarbeitern über einen Zeitraum von mehreren Jahren unter klinischer und röntgenologischer Kontrolle gehalten und in einigen Fällen die Fibroseentwicklung aus einem katarrhalischen Vorstadium an Hand von Röntgenbildserien verfolgen können.

Die Fibrose äußert sich nach unseren Beobachtungen zunächst in einer diffusen Vermehrung der Lungengrundzeichnung mit netzförmig-streifiger Anordnung ohne Bevorzugung der lateralen Partien der Mittelfelder. Hinzu treten im Laufe der weiteren Entwicklung mehr oder weniger ausgesprochene Körnelungen, die Neigung zur Verschmelzung haben können. Die Granulierung ist im allgemeinen fein und weich und tritt nicht selten in den Obergeschossen besonders deutlich hervor. Schließlich folgen fast symmetrische Hilusverdichtungen mit unscharfer Abgrenzung gegen die Umgebung und weiche, wechselnd große Trübungsbezirke der Lungenfelder, die manchmal eine Schmetterlingsform ähnlich der Aluminiumlunge haben. In diesem Stadium pflegt die respiratorische Insuffizienz aus pulmonalen Faktoren ausgesprochen zu sei. . Infolge des erhöhten Strömungswiderstandes im Lungenkreislauf wird die Herzleistung in Mitleidenschaft gezogen bis zur Entwicklung des bekannten chronischen Cor pulmonale und der kardialen Rechtsdekompensation. Rückwirkungen auf die übrigen Organsysteme wurden bisher nicht festgestellt.

Pathologisch-anatomisch imponierte in den Fällen mit letalem Ausgang nach Lundgren und Öhman eine ausgesprochene Fibrose der Lungen wie sie bei chronischen interstitiellen Pneumonien verschiedener Genese gefunden wird. Der Nachweis eines spezifischen Charakters der Veränderungen konnte nicht erbracht werden. Die beiden zu unserem Beobachtungsgut gehörenden Hartmetallmischer die verstorben sind, sind von Husten seziert und eingehend untersucht worden. Eine diffuse Lungenfibrose war nur in einem Falle nachweisbar und zudem mit einer ausgedehnten Tuberkulose vergesellschaftet, die auch den Tod herbeigeführt hat. Zwangsläufig wirft sich die Frage auf, ob in Analogie

zur Silikose auch diese Form der Fibrose zu einer Tuberkulose disponiert. Diese Frage läßt sich jedoch noch nicht beantworten. Unter unseren annähernd 60 Hartmetallfibrosen beginnenden bis fortgeschritteneren Grades ist die Kombination mit einer aktiven Lungentuberkulose nur noch einmal vertreten.

Die Differentialdiagnose kann bei fortgeschrittenen Fällen erheblichen Schwierigkeiten begegnen. Im Vordergrund steht die Abtrennung von Morbus Boeck und der Tuberkulose. Die klinische und röntgenologische Abgrenzung gegenüber anderen Pneumokoniosen in Sonderheit der Mischstaub-Silikose oder den reaktiven Veränderungen nach indifferenten Stäuben, dürfte bei gegebener Exposition nicht immer möglich sein. Lundgren und Öhman führen als Unterscheidungsmerkmale an die realtiv geringe Morbidität der Hartmetallfibrosen im Verhältnis zur Exposition, den oft raschen Krankheitsverlauf, den wechselnden Zeitraum bis zum Auftreten erster Symptome und den wahrscheinlichen Krankheitsstillstand nach Expositionsbeendigung. Hinzuzufügen wäre noch die Tatsache, daß die Hartmetallfibrose eine Bevorzugung der lateralen Partien der Mittelfelder vermissen läßt wie es beispielsweise bei der Silikose der Fall ist. Inwieweit hier bereits endgültige Schlüsse statthaft sind, bleibt weiteren Beobachtungen vorbehalten.

Abgesehen von subtiler Untersuchung ist stets größtes Augenmerk auf die Bereufs-Anamnese und die Kenntnisnahme der besonderen Arbeitsbedingungen und Expositionsverhältnisse zu richten. Wie schon erwähnt, ist mit einer ausreichenden Hartmetallstaub-Exposition nur solange zu rechnen, als das Material in Pulverform oder vorgepreßtem und vorgesintertem Zustand vorliegt. In Betracht kommen also nur die Arbeiter der Pulver- und Formgebungsabteilungen. Nach Fertigsinterung und Härtung des Hartmetalls kann mit einer nennenswerten Staubgefährdung nicht mehr gerechnet werden. Der Hartmetallstaub besitzt eine große Schwebefähigkeit und ist zu 90—100% lungengängig. Während in der Formgebung die Staubentwicklung ziemlich kontinuierlich bleibt, treten in der Pulverabteilung beträchtliche Staubspitzen auf. Von Bedeutung ist ferner, daß die Höhe der Staubkonzentration in Abhängigkeit zur Größe des bearbeiteten Hartmetall-Werkstückes steht und bei größeren Werkstücken wesentlich höher liegt als bei solchen kleiner und mittlerer Abmessung.

Irgendwelche Gesetzmäßigkeiten im Auftreten und Verlauf von Beschwerden und Krankheitserscheinungen sind noch nicht offensichtlich. Es kann vor allem nichts darüber ausgesagt werden, warum nur ein Teil des exponierten Personenkreises erkrankt und von diesen wiederum nur ein Teil eine Lungenfibrose bekommt. Die von Jobs und Ballhausen beschriebene Parallele zwischen dem Grad der festgestellten Lungenveränderungen und der Dauer der Beschäftigung im Hartmetall-

betrieb können wir nicht bestätigen. Ebenso ungeklärt ist die Frage, warum sich die Fibrose bei den einen nur kaum fortentwickelt, bei den anderen dagegen einen raschen Verlauf nimmt. Unterschiedliche Expositionsbedingungen können hier unter anderem als Ursache in Betracht kommen. Der quantitative Anteil der Grundsubstanzen und ihre Verbindungen sowie ihr mengenmäßiger Anteil unterliegen bekanntlich in den einzelnen Werken und bei der Fertigung der verschiedenen Hartmetallsorten starken Schwankungen. Die speziellen Expositionsverhältnisse lassen sich daher nachträglich nur schwer ermitteln.

Eine sichere Abhängigkeit der Pneumokoniose von zeitlicher Exposition haben wir in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Forssman sowie Lundgren und Öhman nicht aufgefunden. Die recht differierenden Expositionszeiten und die relativ geringe Morbidität legen den Gedanken nahe, daß disponierende Individualfaktoren für Auftreten und Verlauf dieser Fibrose grundlegende Bedeutung haben. Miller u. Mitarb. haben für ihre Fälle ähnliche Vermutungen geäußert. In diesem Zusammenhang scheint uns die Tatsache von Wichtigkeit, daß in einer unserer Hartmetallfabriken bei Vater und Sohn zu gleicher Zeit eine Lungenfibrose festgestellt werden konnte. Der 48jährige Vater war etwa 7 Jahre lang als Presser, der 28jährige Sohn 4 Jahre ebenfalls als Presser in der Formgebung exponiert. Bei beiden war der Anamnese keine besondere Krankheitsdisposition zu entnehmen. Eine Steinstaubgefährdung war ausgeschlossen. Beschwerden äußerten sich typisch in Husten und Auswurf. Der klinische Lungenbefund war unauffällig, eine respiratorische Insuffizienz noch nicht vorhanden. Beide zeigten annähernd die gleichen röntgenologischen Veränderungen, die dem Befund einer etwa leichtgradigen Fibrose entsprachen. An den übrigen Organsystemen wurden keine pathologischen Abweichungen gefunden. Für alters- und geschlechtsgebundene Dispositionsmomente haben sich bei unseren Hartmetallarbeitern keine Anhaltspunkte ergeben. Eine Konstitutionsabhängigkeit entbehrt jeder Stütze.

Pathogenetische Erwägungen haben vorerst noch den Charakter von Vermutungen. Wahrscheinlich handelt es sich um ein allergisch-hyperergisches Geschehen. Im übrigen ist von dermatologischer Seite auf Hautallergien und Ekzeme bei Hartmetallarbeitern hingewiesen worden. Inwieweit bezüglich der Hautveränderungen der Kobaltanteil des Hartmetallstaubes allein verantwortlich ist, ist noch ungewiß. Die Neigung des Kobalt zu cutaner Sensibilisierung ist ja bekannt und von unserem Dermatologen (Schölzke) in Testreihen erneut bestätigt worden.

Die Bedeutung der Staubzusammensetzung und die Frage, ob der Hartmetallstaub in seiner Gesamtheit oder nur in einzelnen Fraktionen für die Entwicklung der Fibrose verantwortlich zu machen ist, ist noch ungewiß. Ebenso unentschieden ist bisher die Frage, ob es sich bei

den katarrhalischen Krankheitserscheinungen im Bereich der Respirationsorgane und den fibrotischen Veränderungen pathogenetisch um ein und den nämlichen Vorgang handelt.

Von den hauptsächlichen Ausgangsprodukten der Hartmetallherstellung, Wolfram, Titan und Kobalt sind bisher fibrogene Eigenschaften nicht bekannt geworden. Bei 3 von 15 Arbeitern, die über lange Jahre Titanoxydstaub (Pigmentherstellung) ausgesetzt gewesen sind, haben wir allerdings Lungenveränderungen gesehen, die röntgenologisch sehr an das Bild einer ganz leichten Silikose erinnern. Eine Steinstaubexposition oder sonstige Staubgefährdung hat bei diesen nie bestanden. Die Möglichkeit einer Titanpneumokoniose scheint uns aber unwahrscheinlich zu sein, wenn auch Lenzi 1936 experimentell an einer ausgedehnten Reihe von Versuchstieren durch Inhalation von Titanstaub (Titanoxyd) unter verschiedenen Bedingungen Pneumokoniosen hervorgerufen und dies eals Titanikose bezeichnet hat. Doch dürften diese Experimente mit Titan am Meerschweinchen hier nicht verwertbar sein.

Unsere Untersuchungen an Arbeitern, die in anderen Fabrikationen Stäuben von Kobaltoxyd (Kontaktmasse, Magnetfabriken) Wolfram, Wolframoxyd und Molybdän (Glühfadenherstellung) ausgesetzt waren, haben klinisch und röntgenologisch keine krankhaften Lungenveränderungen ergeben. Auch wurden diesbezügliche Beschwerden nicht vorgebracht. Mit Ausnahme der Mitteilung von Harding, der über Symptome und Röntgenstrahlenzeichen bei in der Industrie gegenüber Kobaltpuder exponierten Männern berichtet hat, und der 3 Fälle von Miller u. Mitarb., bei denen ein 7—13%iger Kobaltanteil des Gesamtstaubes als das schädliche Agens angesehen wurde, sind fibrogene Eigenschaften des Kobalt und seiner Verbindungen nicht bekannt geworden. Miller glaubt zudem bei seinen Fällen eine individuelle Empfindlichkeit annehmen zu müssen, da bei insgesamt 1500 Arbeitern mit ähnlicher Beschäftigung weitere Lungenveränderungen nicht festgestellt worden sind. Auf jeden Fall hat sich bisher nicht beweisen lassen, daß das Kobalt, welches man vorübergehend für den schädigenden Bestandteil des Hartmetallstaubes gehalten hat, wirklich die alleinige krankheitserzeugende Substanz ist. In den größten Kobaltwerken Englands sind gleichartige Krankheitsbilder nicht aufgetreten. Lediglich Fairhall u. Mitarb. haben noch obere Atemwegssymptome bei Personen, die Kobaltmetall und Kobaltoxyd ausgesetzt waren, bestätigt. Schließlich bleibt noch zu erwähnen, daß dem Beryllium fibrogene Eigenschaften anhaften. Beryllium kommt in der schwedischen Hartmetallfabrikation zur Anwendung, nicht dagegen in der hiesigen. Es ist daher ausgeschlossen, daß im Beryllium der verantwortliche Faktor zum Auftreten von Hartmetallfibrosen zu erblicken ist. Ebenso wird Vanadium nicht

in allen Betrieben verwendet, so daß es ebenfalls als alleinige Ursache ausscheidet. Auch tierexperimentelle Studien erlauben bisher keine eindeutigen Schlußfolgerungen. So haben Lundgren und Swensson nach der Miller-Sayers-Methode Kobaltmetall, Wolframcarbid, Titancarbid, Titandioxyd und die Mischung verschiedener Metalle, Metalloxyde und -carbide geprüft, die bei der Materialherstellung aus gesintertem Wolframcarbid Verwendung finden. Delahant und Schepers haben Tantaloxyd, Wolfram, Kobalt, Kobaltoxyd und Gemische von Wolframcarbid mit Kohlenstoff und Wolframcarbid mit Kobalt als Staubsuspension auf intratrachealem Wege bzw. als Inhalat hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung auf Meerschweinchenlungen untersucht. Sichere fibrogene Eigenschaften haben sich in keinem Falle nachweisen lassen; jedoch dürften diese Tierexperimente mit den menschlichen Arbeitsverhältnissen keine Gleichsetzung gestatten.

Von den geprüften Substanzen haben sich beim Meerschweinchen Tantaloxyd, Wolfram, Wolframcarbid und Kohlenstoff sowie Kobaltoxyd als verhältnismäßig inaktiv erwiesen. Die akuten Reaktionen auf intratracheale Einbringung und Inhalationsversuche äußerten sich in einer Bronchitis, Bronchiolitis und interstitiellen Pneumonie, die nach 1 Jahr fast vollständig abgeheilt waren. An Restwirkungen wurden zu dieser Zeit gefunden beim Tantaloxyd fokales hypertrophisches Emphysem und in der Umgebung ausgedehnter Metallablagerungen eine organisierende Pneumonitis, beim metallischen Wolfram peribronchiale, peribronchioläre und perivasculäre, örtliche fibrocelluläre Reaktionen mit obliterierender Bronchiolitis und atrophischem Emphysem. Nach Inhalation eines Gemisches aus Wolframcarbid und Kohlenstaub kam es nach Abklingen des akuten Reizstadiums zu einer Monate andauernden lymphocytären Hyperplasie mit Alveolarinfiltration in Umgebung der Lymphherde, schließlich zu chronischen Residuen in Form subpleuraler, fibrocellulärer Granulome und abgelagerter, geballter Staubmengen. Insgesamt gesehen waren diese Veränderungen nicht sehr ausgesprochen, so daß die Staubgefährdung durch diese Substanzen als relativ gering angesehen wurde. Auch dem Kobaltoxyd ließ sich ein besonderes Gefahrenmoment nicht zusprechen.

Metallisches Kobalt und Staubgemische, an denen Kobaltmetall beanteiligt war, erwiesen sich dagegen als wesentlich toxischer. Als Grund hierfür wurde die große Löslichkeit des metallischen Kobalt im Plasma in Betracht gezogen, welche 500mal größer ist als seine Löslichkeit in physiologischer Kochsalzlösung, und ferner die Möglichkeit zum Freiwerden von Kobaltionen bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten. Kobaltoxyd dagegen führt nach Einbringen in den Organismus zur Formation hydroxyler Gruppen. Die akut-toxische Reizwirkung des Kobaltmetalles auf die Meerschweinchenlunge trat in einer chemischen

Pneumonitis mit Lungenödem zutage. Diese toxische Einwirkung hat Harding schon früher mit Suspensionen von Kobaltmetallpuder bei Ratten und Hamstern gezeigt. Die Intensität der akuten Reizbeantwortung stand in deutlicher Abhängigkeit von der Dosierung. Als weitere Besonderheit ergab sich, daß von 2 Metallkobalt-Staubdosen zu je 5 mg die erste Dosis alle Tiere überlebten, nach der zweiten aber 5 von 6 Meerschweinchen starben. Diese ungünstige Reaktion wurde als allergisch erklärt im Hinblick auf die bekannte sensibilisierende Neigung des Kobalt. Von allen chronischen Reaktionen auf metallisches Kobalt war die beginnende Adenombildung die auffälligste. Die Entwicklung einer Lungenfibrose oder chronischer regionärer Lymphknotenveränderungen fand sich indes nicht.

Schiller fand bei Ratten 6 Std nach intratrachealer Injektion von 1 mg Kobaltpulver in 0,5 ml Aqua dest. ein deutliches intraalveoläres Lungenödem und eine erhebliche Bronchiolitis mit Liquor- und Leukodiapedesis sowie intra- und extracellulären Tropfen, die sich bei Goldner-Färbung mit Azophlozin intensiv rot färbten.

Magos u. Mitarb. haben schließlich noch intratracheale Bestäubungsversuche bei Ratten mit dem in ungarischen Hartmetallfabriken auftretenden Gesamtstaub durchgeführt. Pathologisch-anatomische und histopathologische Befunde sind nicht mitgeteilt. Sie konnten jedoch bereits nach einigen Stunden bei den Versuchstieren in beiden Lungenfeldern röntgenologisch knotenartige Verschattungen auffinden, die denjenigen der erkrankten Hartmetallarbeiter glichen.

Die fibrotischen Lungenveränderungen bei den staubexponierten Sinterhartmetallarbeitern stellen nach den bisherigen Beobachtungsergebnissen ein selbständiges Krankheitsbild dar, das in Fällen mit letalem Ausgang durch pathologisch-anatomische und histopathologische Untersuchungen (Lundgren und Öhman, Husten) bestätigt worden ist.

Es hat sich gezeigt, daß bei regelmäßiger Gesundheitsüberwachung des exponierten Personenkreises und bei frühzeitigem Arbeitsplatzwechsel das Gefahrenmoment klein ist und die Zahl der Erkrankungen relativ gering bleibt.

Die sich ergebenden gewerbehygienischen und versicherungsrechtlichen Gesichtspunkte sind von uns wiederholt und eingehend mit maßgeblichen Stellen diskutiert worden. Im Hinblick auf die einschlägigen Krankheitsfälle sind wir übereingekommen, versicherungsrechtliche Konsequenzen anzustreben und haben die erforderlichen Schritte bereits unternommen, um eine Berücksichtigung der Hartmetallfibrosen als selbständige Berufskrankheit bei Abfassung der in absehbarer Zeit zu erwartenden 6. Novelle zur Verordnung über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten zu erwirken. Darüber hinaus wird für weitere Einschränkung der Expositionsmöglichkeiten Sorge getragen

und in gegebenen Fällen die Progredienz der Krankheitserscheinungen durch zeitigen Arbeitsplatzwechsel zu unterbinden versucht.

## Zusammenfassung

Bei einer klinischen und röntgenologischen Untersuchung von 300 Arbeitern in 4 Fabriken, in denen gesinterte Hartmetalle hergestellt werden, fanden sich 20 beginnende und 38 leichte sowie eine schwere Lungenfibrose.

Drei Krankengeschichten werden mitgeteilt. Darüber hinaus konnte ein erhöhter Befall an Bronchitiden festgestellt werden.

Die ärztlichen Untersuchungen wurden durch Staubmessungen in den Betrieben ergänzt. Gefährdet sind nur die Arbeiter, die mit den vorgesinterten Materialien umgehen. Außerdem werden in anderen Fabriken Arbeiter, die mit ähnlichen Pulvern und zwar Titanoxyd, Kobaltoxyd und Wolfram bzw. Wolframsäure in Kontakt kommen; untersucht. Lediglich in einer Titanoxydfabrik fanden sich geringfügige Veränderungen im Lungenröntgenbild, die auf eine geringe Lungenverstaubung hinweisen. Die Ergebnisse der bisherigen Beobachtungen aus der Literatur werden mit den Untersuchungen verglichen. Es ist ein selbständiges Krankheitsbild ähnlich der Aluminiumlunge anzunehmen. Eine einzelne, spezielle Ursache konnte bisher nicht ermittelt werden. Die Pathogenese kann noch nicht als geklärt angesehen werden, doch liegt vielleicht ein allergisch-hyperergisches Geschehen vor, wobei keine Abhängigkeit von Exposition, Zeit und Dosis besteht.

## Literatur

Ballhausen, C.: Persönliche Mitteilung 1956. — Cocchi, U.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/3, S. 898—907. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. Delahant, A. B.: An experimental study of the effects of rare metals on animal lungs. Arch. industr. Hlth **12**, 116—120 (1955). — Fairhall, R., H. T. Castberg, J. Carrozzo and H. P. Brinton: Occup. Med. **4**, 371—379 (1947). — Fairhall, L. T., R. Keenan, G. Brinton and P. Hugh: Industrial hygiene aspects of the cemented tungsten carbide industrie. U.S. Publ. Hlth Rep. **64**, 485 (1949). — Fleming, d'Alonzo and Zapp: Modern occupational medicine. Philadelphia: Lea and Febiger 1954. — Forssman, S.: Zit. nach Lundgren u. Öhman. — Fredrick, G.: Zit. nach Lundgren u. Öhman. — Gessner, H.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/3, S. 736—737. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — Harding, H. E.: Notes on the toxicology of Cobalt metal. Brit. J. industr. Med. **7**, 76—78 (1950). — Husten, K.: Hartmetall-Fibrose der Lunge. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **16**, 721—732 (1959). — Jobs, J., u. C. Ballhausen: Vertrauensarzt u. Krankenkasse **8**, 142—148 (1940). — Koelsch, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. Gustav Fischer 1937. — Lehmann, K. B., u. L. Herget: Chem.-Ztg **51**, 793—794 (1927). — Lenzi, L.: Rass. Med. industr. **5**, 311—318 (1936). — La pneumoconioso da Titanio. Rass. Med. Lav. industr. **7**, 301—318 (1936). — Lundgren, K. D., u. H. Öhman: Pneumokoniose in der Hartmetallindustrie. Virchows Arch. path. Anat. **325**, 259—284 (1954). — Lundgren, K. D.,

and A. Swensson: Experimental investigations ussing the method of Miller and Sayers on the effect upon animals of cemented tungsten carbides and the Powders used as raw material. Acta med. scand. **145**, 20—27 (1953). — Magos, L., N. Timár u. A. Szandányi: Arbeitsmedizinische Tagg, Erfurt, 1956. — Miller, C. W., M. W. Davis, A. Goldmann and I. P. Wyatt: Pneumoconiosis in the tungsten-carbide tool industry. A.M.A. Arch. industr. Hyg. **8**, 453—465 (1933). — Mohr, H.-J.: Titandioxyd ($TiO_2$) im Gewebe. Beitr. Silikose-Forsch. Sonderbd. **2**, 581 bis 588 (1956). — Sabatelli, F.: Influenza dei sali di titanio sull' evoluzione della tuberculosi sperimentale. Minerva med. (Torino) **30**, 204—207 (1939). — Schepers, G. W. H.: The biological action of Tantalum oxyde, cobaltic oxyde, particulated, cobalt metal, particulated tungsten metal, tungsten carbide and carbon, tungsten carbide and cobalt. Arch. industr. Hlth **12**, 121—146 (1955). — Schiller, E.: Persönliche Mitteilung. — Skaupy, F.: Zur geschichtlichen Entwicklung der Sinterhartmetalle. Metallwirtschaft **20**, H. 21, 537ff. (1941). — Wiele, G.: Vortr. auf der Tagg der Rheinisch-Westfäl. Ges. für innere Medizin in Düsseldorf 1951. — Wyers, H.: Zit. nach Lundgren u. Öhman.

Dr. Gerhard Moschinski und Dr. A. Jurisch,
Med. Klinik der Friedr. Krupp-Krankenanstalten Essen

Dr. W. Reinl,
Staatl. Gewerbearzt, Düsseldorf

Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbehygiene, Bd. 16, S. 721—732 (1959)

Aus dem Pathologischen Institut der Ruhrknappschaft in Essen-Steele
(Leiter: Prof. Dr. KARL HUSTEN)

# Hartmetall-Fibrose der Lunge

Von

KARL HUSTEN, Essen

Mit 5 Textabbildungen

*(Eingegangen am 6. November 1958)*

In der vorstehenden Arbeit über die Hartmetall-Lunge haben MOSCHINSKI, JURISCH und REINL[3] über deren Erscheinungen und Häufigkeit in der Belegschaft einschlägiger Betriebe und besonders der Widia-Werke in Essen berichtet.

Meine Ausführungen setzen die Kenntnis dieser für Deutschland grundlegenden Arbeit voraus.

Aus dem Kreise der Belegschaft der Widia sind in die Hände des Pathologen nur 2 Fälle gekommen. Sie sind in der Arbeit von LUNDGREN und ÖHMAN[2] als Beobachtungen von WIELE auf S. 263 erwähnt.

Es handelt sich einmal um einen 47jährigen Mischer der Widia. Er wurde von mir unter der S.-N. 368/51 seziert. Es fanden sich ein mächtiges Lungenemphysem, eine Hypertrophie der rechten Herzkammer und alle Zeichen einer Herzinsuffizienz infolge des Erlahmens dieser Kammer. Es bestand keine Lungenfibrose. Damit scheidet dieser Fall aus den Überlegungen der vorliegenden Arbeit aus.

Um so wichtiger ist der zweite Fall; er ist in der vorstehenden Arbeit auf S. 698, 713 und 718 genannt. Bei der Leichenöffnung dieses Meisters T. (S.-N. 200/52) fand sich eine Lungenfibrose mit einem eigenartigen großblasigen Emphysem und als zum Tode führende Krankheit eine exsudative Form der Lungentuberkulose. T. ist bereits im Jahre 1952 gestorben. Die Obduktion, die histologische Untersuchung der Lungen und die chemische Analyse sind von mir zur Zeit durchgeführt worden. Eine Veröffentlichung jetzt, nach 6 Jahren, erscheint angezeigt, nachdem die systematische Untersuchung der Belegschaft des Hartmetallwerkes durch JURISCH den Beweis von Lungenschäden im Sinne einer Fibrose bei Gliedern dieser Belegschaft ergeben hat. Ein weiterer autoptisch beglaubigter Fall von Lungenfibrose außer dem genannten Meister T. steht uns bis heute nicht zur Verfügung, und man mag die Zurückhaltung des Pathologen verstehen, daß er erst jetzt, zusammen mit der klinischen Arbeit, die Beobachtung der Öffentlichkeit übergibt.

Nach den Erfahrungen von MOSCHINSKI, JURISCH und REINL ist die Morbidität an Fibrose bei Arbeitern einschlägiger Werke eindeutig und klar, die Mortalität scheint aber recht gering zu sein.

Es mag zunächst die Berufs- und Krankengeschichte von T. hier ihren Platz finden und dann der autoptische, histologische und chemisch-analytische Befund der Lungen:

T., im Jahre 1902 geboren, stammt aus einer Familie ohne bekannte krankhafte Belastungen. Nach dem Besuch der Volksschule wurde er zunächst mit 14 Jahren Drogistenlehrling. Als 20jähriger trat er für $1^1/_2$ Jahre in das chemische Institut einer Industriefirma ein, machte Gas- und Wasseranalysen. Mit 22 Jahren wurde er für 3 Jahre Verkäufer und Lagerarbeiter in einer Drogerie. Mit 25 Jahren trat er in das Büro einer Waffelfabrik ein, und zwar war er dort fast 8 Jahre.

Im Alter von 32 Jahren, im Jahre 1934, wurde T. in der Hartmetallfabrik Widia eingestellt. Er war dort 5 Jahre lang Mischer, dann 4 Jahre lang im Büro tätig. Von Januar bis Oktober 1944 arbeitete er im Fertigungsbetriebe des Werkes. In dieser Zeit will T. mit Beryllium in Berührung gekommen sein. Von 1945 ab war T. Werkmeister im Fertigungsbetriebe der Fabrik. Dort war er noch im Januar des Jahres 1949 tätig, als bei ihm anläßlich einer ärztlichen Reihenuntersuchung der Belegschaft eigenartige Lungenveränderungen entdeckt wurden, die unter das Thema dieser Veröffentlichung gehören. Sie fanden die besondere Aufmerksamkeit von WIELE, der inzwischen verstorben und nicht zur vollen Auswertung seiner Beobachtungen gekommen ist.

Nach eigenen Angaben hatte T. seit Oktober 1948 Auswurf und zunehmende Atemnot, kaum Husten. Ein allgemeines Krankheitsgefühl bestand nicht. Keine Nachtschweiße. Im Januar 1949 fanden sich infiltrative Prozesse in beiden Lungen. Bei der Beobachtung im Kruppschen Krankenhaus wurden bronchitische Veränderungen festgestellt; möglicherweise bestanden auch bronchopneumonische Herde. Tuberkelbacillen ließen sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Röntgenbilder (ACHEPOHL) ergaben einen plumpen, schwer abgrenzbaren Lungenhilus. Von den Lungenwurzeln strahlte eine streifig-fleckige Zeichnung aus. Es bestand eine grobe Wabenzeichnung über beiden Lungen. Diese war in den Untergeschossen dichter, massierte sich um die Herzkontur, besonders rechterseits. Im rechten Oberfeld sah man unter der Schlüsselbeingegend einige Fleckschatten in dem Wabenwerk. Die Verschattungen nahmen im Laufe des Jahres 1949 zu. Es wurde die Diagnose einer chronischen Bronchitis und von schlecht gelösten pneumonischen Infiltraten ausgesprochen. Die Möglichkeit eines Boeckschen Sarkoids wurde gestreift. Eine Silikose lag zweifelsohne nicht vor. Eine aktive Tuberkulose war nicht sicherzustellen. Eine Stauungslunge konnte den Befund nicht erklären. Im Jahre 1950 nahm rechts eine supraclaviculäre Verdichtung zu. Herr T. war zweifelsohne arbeitsunfähig und ernstlich krank.

Bei einer erneuten Untersuchung im Kruppschen Krankenhaus durch WIELE am 18. 5. 50 klagte T. über Luftnot und Hustenreiz bei kleinsten Anstrengungen. Die Atembreite betrug 88/90 cm, die Vitalkapazität nur 2100 $cm^3$. Es bestand eine Klopfschallverkürzung über beiden Unterlappen mit kleinsten bronchitischen Geräuschen.

Bei einem vierteljährigen Kuraufenthalt im Frühjahr 1951 in einer Lungenheilstätte wurden ausgedehnte fibröse Veränderungen beider Lungen gefunden.

Ein ärztlicher Gutachter nimmt unter dem 16. 6. 51 eine doppelseitige, ausgedehnte Staublungenerkrankung an. Er vermutet eine ungeklärte Metallstaubeinwirkung.

Von einem besonders erfahrenen Gutachter auf dem Gebiet der Silikose wird auf Grund des Röntgenbildes eine Metalleinlagerung in den Lungen mittleren Grades angenommen. Wolkige Verdichtungen

in beiden Lungenunterlappen mit Verdacht auf Einschmelzung werden mit Wahrscheinlichkeit auf eine Tuberkulose bezogen, zumal die Blutsenkung beschleunigt und das Blutbild nach links verschoben ist. Der Gutachter denkt an eine Einwirkung von Wolfram oder Titan, auch Vanadium und Nickel. Er möchte indessen das Krankheitsbild bei der Siliko-Tuberkulose gemäß Ziffer 17b der damals geltenden IV. BKVO unterbringen.

Bei einem neuen Krankenhausaufenthalt vom 13. 7. 51 bis zum 28. 2. 52 werden Trommelschlegelfinger, Schallverkürzung über den Unterlappen registriert. Tuberkelbacillen werden jetzt im Auswurf nachgewiesen. Der Verlauf ist wechselnd fieberhaft.

Damals wurde der Auswurf auch chemisch untersucht. Es fanden sich wesentlich vermehrt: Kupfer; vermehrt: *Titan*, Aluminium, Mangan; in Spuren: *Wolfram*, Eisen und *Nickel*. Nicht gefunden wurden Beryllium, Kobalt und Vanadium.

Im Frühjahr 1952 ist T. dann bald wieder ins Krankenhaus aufgenommen worden und im Alter von 49 Jahren gestorben.

Die *Leichenöffnung* fand durch SCHUHMACHER und mich statt:

Es bestand eine allgemeine Auszehrung. Der Zwerchfellstand war nicht auffällig. Die Lungen waren mit dem Rippenfell teils feinfaserig verwachsen, teils fibrinös verklebt. Das Lungenfell war dick fibrös und fibrinös-trüb belegt. Dabei wölbte es sich über den seitlichen und hinteren Anteilen der Lungen feinbuckelig vor. Die Buckel hatten Linsen- bis Pfefferkorngröße. Einige Buckel hatten eine transparente weiß-rötliche Kuppe in grau verdichtetem Gewebe. Lungenspitzen und Vorderwand waren mittel- bis grobblasig erweitert. In der Brusthöhle links bestand ein leicht trüber Erguß von 200 $cm^3$, in der rechten von 250 $cm^3$. Die Lungen ließen sich leicht ausschälen. Dabei erwiesen sie sich als ausgesprochen fest. Sie behielten ihre Form nach der Herausnahme, sanken kaum zusammen, fühlten sich starr-elastisch an. Einige Anteile der Lungen — so der untere Teil des linken Mittelgeschosses und des Mittel- und Untergeschosses rechts — waren besonders starr und leberfest.

Die in ihrer Form gut erhaltene linke Lunge zeigt auf Anschnitten durch die dicht angeordneten kleinen Buckel unter dem Lungenfell lufthaltige Bläschen, die senfkorn-, linsen- und auch halberbsengroß sind. Zum Teil sind die Bläschen nicht einheitlich, sondern fein septiert, auch von feinen Spangen durchzogen. Sie liegen in einem fibrös verdichteten, grauen, bindegewebigen Randmantel des Lungenfells und der anschließenden Lungenperipherie, teils ganz oberflächennahe, teils mehr in der Tiefe. Die Grenze des fibrösen Lungenfells und verdichteten Lungenmantels ist gegen die tieferen Anteile der Lunge unscharf. Auf dem üblichen Hauptschnitt durch die Lunge sieht man unregelmäßig blasig erweitertes Lungengewebe. Es wechselt ab mit fibrösen Zügen, die zusammenfließen. Großwabig ist das Spitzengebiet und auch ein Teil des Vorderrandes der Lunge. Stellenweise erscheinen die Interlobularsepten als unscharf in Lungenläppchen sich verlierende, breite Züge. Die Vermehrung fibrösen Gewebes im Innern der Lunge betrifft auch das perivasculäre und peribronchiale Lungengerüst.

Außer der Fibrose des Lungenfells und des peripheren Lungengewebes sowie des Lungengerüstes mit den eigenartig verteilten großen und mittelgroßen Blasen finden sich eindeutige tuberkulöse Herde. So liegt ein großer, käsig-tuberkulöser

Keil im Unterteil des Mittelgeschosses von 5 cm Höhe, 7—8 cm Breite und Tiefe. Er ist recht scharf begrenzt, zeigt Zerfallserscheinungen. Weiter sieht man einige bis haselnußgroße, käsig-tuberkulöse und erweichte Herde im Obergeschoß verstreut.

Eine Anthrakose der Lunge ist ganz gering. Derbe oder schwer schneidbare Knötchen vom Typus silikotischer Herde oder Granulome kommen nicht vor. Es besteht ein sehr starkes Ödem der ganzen Lunge.

Die Lungenarterien haben mäßig verdickte Wand mit Fleckenbildung. Es bestehen die Veränderungen der chronisch-atrophierenden Bronchitis mit Erweiterung der peripheren Bronchien und akuter Entzündung. Die Lymphknoten an der Lungenpforte sind mäßig vergrößert, gar nicht verhärtet, fleckig und grau.

Die rechte Lunge entspricht dem Befund der linken Lunge betreffs Fibrose mit eigenartigem mittel- bis großblasigem Emphysem. Dazu treten besonders ausgedehnte tuberkulöse Herde. Im unteren Teil des Obergeschosses liegen verstreute käsige Herde von Haselnußkerngröße. Im unteren Teil des Mittelgeschosses fließen diese Herde zusammen, im Untergeschoß sind sie besonders groß, zum Teil haben sie noch Kokardenform, fließen aber weitgehend zusammen.

Das Herz ist in allen Höhlen dilatiert. Messung und Wägung ergeben eine erhebliche Hypertrophie der rechten Herzkammer. Bei einem Herzgewicht von 350 g beträgt nach der Methode von WILHELM MÜLLER der Herzkammerindex 0,97 gegenüber einem Normalindex von 0,55. Damit ist eine erhebliche Hypertrophie der rechten Herzkammer nachgewiesen.

An weiteren Befunden sind noch aufzuzählen eine geschwürige Kehlkopftuberkulose, eine geschwürige Tuberkulose des aboralen Ileum auf einer Länge von 10 cm oral der Bauhinischen Klappe. Milz und Leber haben ausgesprochenen Stauungscharakter; es besteht ein Ascites von 450 $cm^3$.

Die *mikroskopische Untersuchung* hatte sich vor allem mit den Lungen und hier mit den Lungenanteilen zu beschäftigen, in denen der Befund nicht durch die großen tuberkulösen Herde überdeckt war. Die Untersuchung wurde in histologischen Präparaten gewöhnlicher Größe und in Großschnitten (etwa 5 × 7 cm) durchgeführt*.

In Anlehnung an das Lungenfell finden sich wenig geordnete zellig-fibröse und fibröse Züge mit Confluens zu breiten Streifen. Dieses Bindegewebe ist sehr reich an weiten Capillaren. Eingelagert und eingeschoben finden sich große, blasige Räume, bis erbsengroß, mit einer zellig-fibrösen und bindegewebigen Wand (Abb. 1). Zum Teil bilden diese lufthaltigen Blasen auch Gruppen bzw. größere Blasen haben breite bindegewebige Zwischenwände (Abb. 2). In dem zusammenhängenden fibrösen Gewebe kann man hin und wieder glatte Muskelfasern nachweisen. An einigen Stellen finden sich Züge von glatten Muskelfasern in der Anordnung, wie sie in der Wand von kleinen Bronchien vorkommen, und zwar im Randgebiet von Bläschen. Offenbar sind die lufthaltigen Bläschen abzuleiten von Alveolargängen, die die Einzelalveolen durch die Atrophie verloren haben und von Bronchioli respiratorii (Abb. 3). Das Epithel der Masse der Bläschen ist wenig deutlich. Hin und wieder sieht man noch ein kubisches Epithel in angedeuteten Bronchioli respiratorii (Abb. 3) und auch in den sackförmigen Bläschen. Im Bindegewebe zwischen den Bläschen kommen enge, drüsenartige Gänge vor mit kubischem Epithel und Zelldesquamaten in der Lichtung (Abb. 4). Es sind Restalveolen oder restliche Alveolargänge, die zunächst emphysematös erweitert,

* Großschnitte der Lungen habe ich kurz demonstriert (2 Abb.) in Münster auf der III. Internationalen Silikose-Tagung im Oktober 1957 (HUSTEN [1]).

Abb. 2. Fibrös-zelliges subpleurales Gebiet mit emphysematösen Alveolarsäcken und Restalveolen (Lupe)

Abb. 1. Subpleurale Emphysemblase im fibrös-zellig umgewandelten Gebiet mit reichlich Capillaren, geringer Anthrakose (Lupe)

später kollabiert sind, und dann eine formale Akkommodation des Epithels erfahren haben mit Zelldesquamaten. Weiter hiluswärts, also entfernt von Pleura und peripherer Lungenfibrose, im intermediären Lungengewebe, sieht man

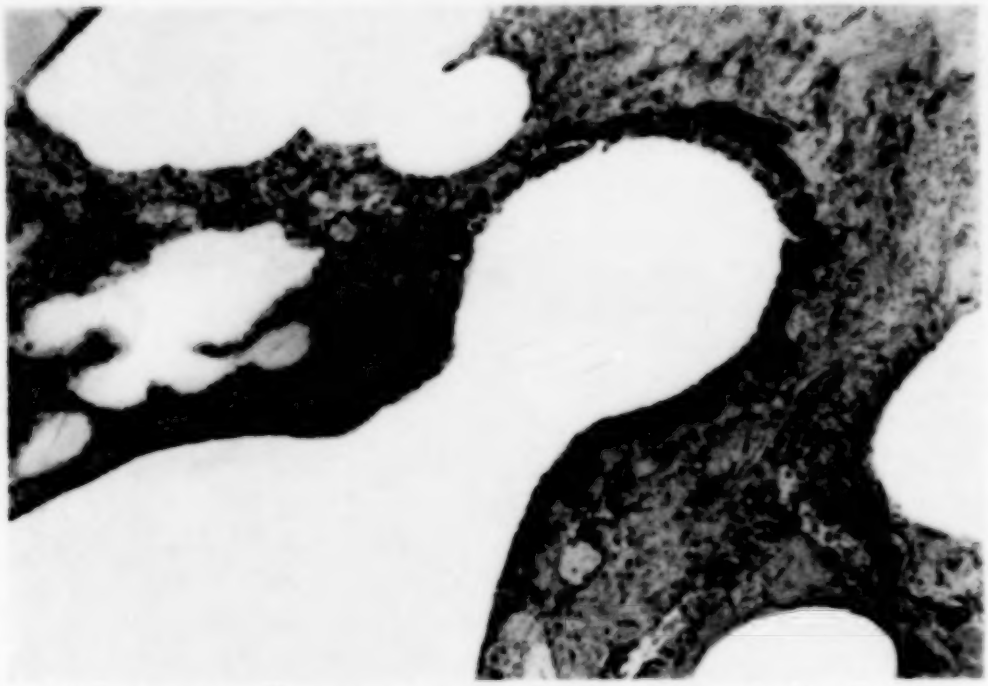


Abb. 3. Fibrose und Emphysem um einen Bronchiolus respiratorius; der letztere geht in einen emphysematösen Alveolarsack über (Lupe)

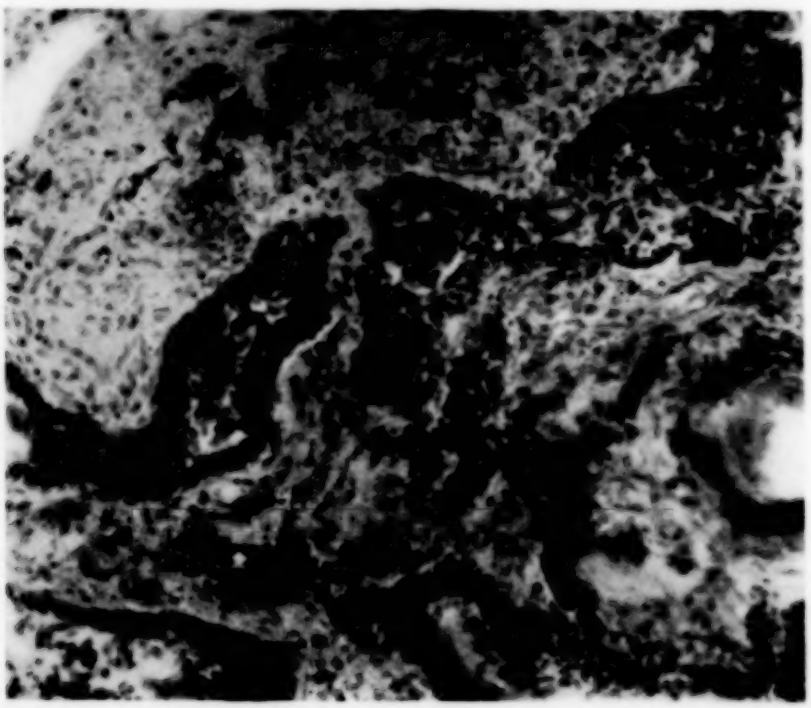


Abb. 4. Reste des Alveolensystems im zellig-fibrösen Gebiet. Drüsenartige Reste mit formaler Akkommodation des Epithels und Zelldesquamaten (schwache Vergrößerung)

verbreiterte Lobularsepten. Die Verbreiterung ist zellig-bindegewebig, auch mit einem Ödem verbunden (Abb. 5). In den Lobuli haben sich Gruppen von Alveolen erhalten, die meist groß, doch recht verschieden groß sind. Es kommen auch

normalgroße Alveolengruppen vor. In die Interlobularsepten sind Lungenbläschen verschiedener Größe nischenartig eingeschoben (Abb. 5). Diese Veränderungen finden sich bis zum Hilus, indessen in abgeschwächter Form.

Die mittleren und großen Bronchien sind von unregelmäßiger Weite. Das Bindegewebe um Bronchien und Gefäße ist vermehrt, zellig-fibrös. Die Muskulatur von Bronchialwänden liegt zum Teil aufgesplittert in dem Bindegewebe.

Spitzenbereich der Lungen und Vorderränder haben ein betont großblasiges Emphysem. Die Bindegewebsvermehrung der Alveolarsackwände ist hier nicht besonders deutlich.

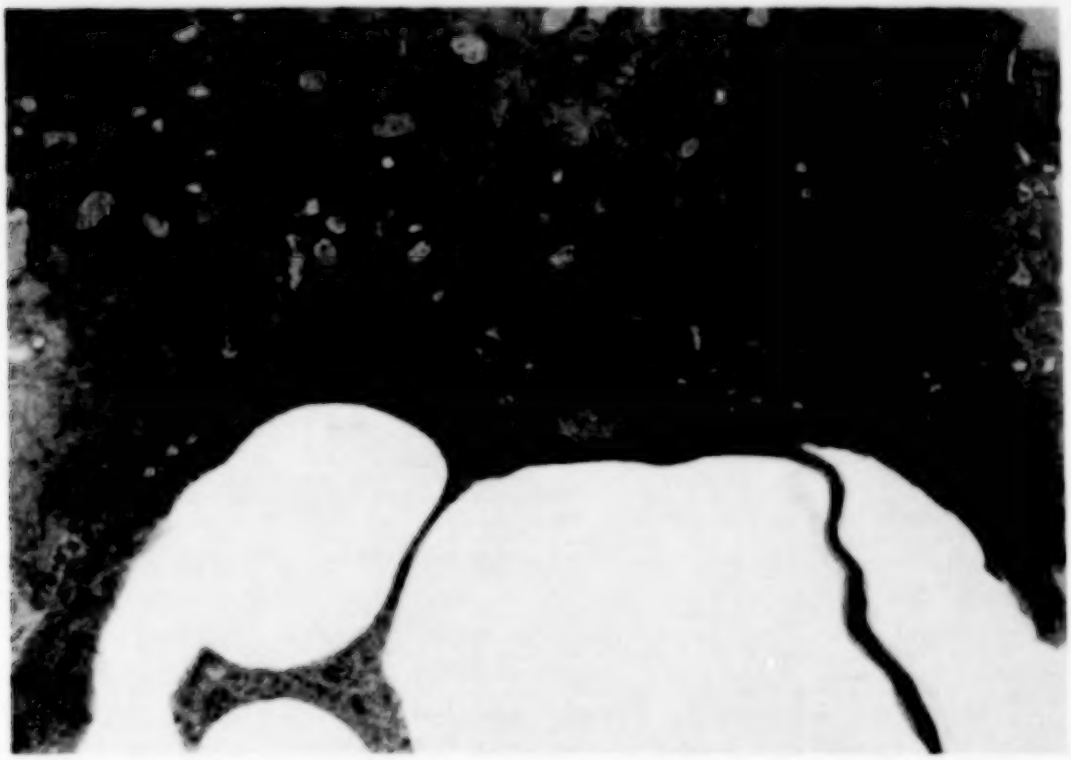


Abb. 5. Fibrös-zelliges Gewebe im Innern der Lunge mit angrenzenden Emphysemblasen (Lupe)

Die bereits makroskopisch angesprochenen großen, tuberkulösen Herde sind ausgedehnte Nekrosen des primär fibrös umgewandelten und wechselnd stark emphysematösen Lungengewebes. Es handelt sich um zusammenfließende tuberkulöse Pneumonien in einem primär bereits fibrös und emphysematös veränderten Lungengewebe. Randgebiete der Nekrosen weisen zum Teil noch Zellpalisaden auf, ganz selten Riesenzellen. Die verstreuten tuberkulösen Herde werden bestätigt, auch die ausgedehnte zentrale Nekrose. Eine zellige Reaktion in der Peripherie mit Riesenzellen ist hier deutlicher. Nur ganz vereinzelt kommen verstreut verkäsende Tuberkel vor. Der Typus des zelligen Tuberkels ist ganz selten.

Es besteht ein allgemeines, zum Teil zelliges Lungenödem.

Die Lymphknoten an der Lungenpforte sind von stark verkästen, konfluierenden Tuberkeln eingenommen, die oft ein Netzwerk bilden und nur wenig lymphatisches Gewebe übrig lassen. Fibröse Veränderungen in diesem restlichen Gewebe finden sich nicht.

In Milz und Leber werden die Veränderungen der chronischen Stauung gefunden. Dazu kommen einzelne verstreute Tuberkel vor.

Nach den Ergebnissen der Leichenöffnung und der feingeweblichen Untersuchung liegt eine diffuse Lungenfibrose vor mit Bevorzugung der Lungenperipherie. Es besteht ein eigenartiges mittelblasiges Emphysem, besonders in den betont fibrösen Partien, sowie ein großblasiges im Rand- und Spitzengebiet. Dazu tritt eine interstitielle Fibrose mit Übergreifen auf die Lungenläppchen. Die Lymphknoten an der Lungenpforte sind nicht im Sinne einer Fibrose verändert.

Es hat weiter eine sehr ausgedehnte Lungentuberkulose bestanden, die einen ausgeprägten käsig-pneumonischen Charakter hatte, dazu eine Tuberkulose der Hiluslymphknoten.

Der Tod von T. ist Folge der exsudativen Lungentuberkulose gewesen mit einer, wenn auch nicht besonders ausgedehnten, miliaren Aussaat. An Intoxikation, Auszehrung und Herzschwäche ist der Proband gestorben.

Es besteht kein Zweifel, daß die Lungenfibrose vor der Lungentuberkulose bestanden hat. Die Fibrose bietet ein eigenartiges Bild durch die Kombination mit dem herdförmigen, mittelblasigen Emphysem in der fibrösen Lungenperipherie. Dieses Emphysem betrifft Alveolargänge mit Alveolenatrophie und Bronchioli respiratorii.

LUNDGREN und ÖHMAN[2] haben in Schweden Lungenfibrosen bei Hartmetallarbeitern beschrieben. Darunter finden sich 3 Fälle mit autoptischen und histologischen Befunden. Der dritte Fall ihrer Reihe ist nach Ansicht der Autoren nicht ganz eindeutig. Der zweite Fall ist betreffs der pathologischen Anatomie nicht besonders nachdrücklich beschrieben, soll aber dem jetzt zu besprechenden ersten Fall entsprochen haben. Besonders kennzeichnend ist dieser erste Fall von WESTERGREEN dargestellt. Beeindruckt hat mich vor allem das Aussehen der Lunge auf dem Sektionstisch. Unter der verdickten Pleura sind kleinbuckelige Erhebungen beschrieben, die an die Oberfläche einer kleinknotigen cirrhotischen Leber mit ihren Regeneratbuckeln und bindegewebige Verdickung der Kapseln erinnert haben. Ein derartiges Bild hat auch der von uns beobachtete Fall bei der Leichenöffnung dargeboten. Dabei erwiesen sich die Buckel als Emphysembläschen im verdichteten pleuropulmonalen Gewebe. Die Fibrose der Lungen beteiligte nicht die Lungenwurzellymphknoten, weder in den Fällen von LUNDGREN und ÖHMAN noch in unserem Falle.

Ist man berechtigt, unsere Beobachtung als Hartmetall-Fibrose zu deuten? Die Veränderungen der Lungen von T. sind einmal den als Hartmetall-Fibrosen beglaubigten Beobachtungen von LUNDGREN und ÖHMAN[2] artgleich, wenn man von der Tuberkulose in unserem Falle absieht. Dann liegen die klinisch unt röntgenologisch beglaubigten Lungenfibrosen der Hartmetallarbeiter der Schweden vor. Dazu treten jetzt auch für Deutschland und speziell für das Werk, in dem unser

Proband tätig war, die Untersuchungsergebnisse von Moschinski und Jurisch[3]. Wie aus ihrer Arbeit hervorgeht, ist die Erkrankungshäufigkeit groß genug, um den ursächlichen Zusammenhang zwischen den röntgenologisch dargestellten Lungenfibrosen und der Hartmetallexposition annehmen zu dürfen.

Wie aber steht es mit dem exakten *chemischen Nachweis* der Schwermetall-Ätiologie der Fibrose?

Neu vom Silikose-Forschungs-Institut der Berufsgenossenschaft Bochum hat uns durch die chemische Analyse von großen Lungenteilen des Probanden geholfen. In den getrockneten und dann veraschten Lungenanteilen wurden qualitativ und spektral-analytisch folgende Bestandteile nachgewiesen:

Hauptbestandteile: Eisen, Aluminium, Magnesium, Calcium, Natrium Kalium, Phosphor.

An Nebenbestandteilen fanden sich: Silicium, Silber, Kupfer, *Titan*.

In geringen Mengen wurden nachgewiesen: *Wolfram*, Zinn, Zink, *Chrom*.

In Spuren fanden sich: *Tantal*, *Nickel*, Mangan.

In ganz schwachen Spuren fanden sich: *Kobalt* und *Vanadium*.

Beryllium, nach dem besonders gesucht wurde, war gar nicht nachweisbar.

Vergleicht man das Ergebnis der chemischen Analyse mit der Liste der bei der Fabrikation verwandten Metalle, die in vorstehender Arbeit niedergelegt ist, so hat sich in den Lungen des Probanden als Nebenbestandteil Titanoyxd wiedergefunden. Nur dies eine Metall ließ sich als einziges auch quantitativ analytisch erfassen mit 1,22 g in 100 g Asche. In geringen Mengen fanden sich weiter Wolfram und Chrom. Dazu treten die Spuren von Tantal, Nickel und die ganz geringen von Kobalt und Vanadium. Auf S. 697 machen Moschinski, Jurisch und Reinl[3] über das Ausgangsgut des Hartmetalls quantitative Angaben über die größten Metallanteile im Ausgangsgemisch. Die Reihenfolge ist Wolfram, Titan und Kobalt.

Nach der chemischen Analyse der Lungen wäre man nach unseren Ergebnissen auf die Wichtigkeit des Titanoxyds für die Ätiologie der Hartmetallfibrose hingewiesen. Doch ist diese Folgerung nicht ohne beträchtlichen Vorbehalt zulässig.

Mengenmäßig kommt Wolfram in drei verschiedenen Verbindungen im Ausgangsgut des Hartmetalls vor. Es ist aber nur in geringer Menge in den Lungen von T. nachweisbar gewesen.

In geringer Menge ist von den Ausgangssubstanzen Chrom in den Lungen von T. wiedergefunden worden. Seine krankmachende Bedeutung bleibt ganz zweifelhaft.

Es folgen die Spurenelemente Tantal und Nickel und möglicherweise Kobalt und Vanadium.

Wende ich mich dem in der Vorgeschichte genannten Beryllium zu, so hat sich dies überhaupt nicht nachweisen lassen. In der Hartmetallfabrikation in Schweden wird dieses Metall verwandt. In den deutschen Verfahren ist es nicht gebräuchlich. Ich muß es indessen offenlassen, ob nicht doch einmal kurze Zeit Versuche mit Berylliumzusatz in der deutschen Fabrikation gemacht worden sind. Sicher kann man sagen, daß ein Berylliumschaden in unserem Krankheitsfall nicht in Betracht kommt.

Man muß sich vor allem fragen, ob und wie weit in Staubform eingeatmete Hartmetalle in den Lungen unseres Probanden noch nachweisbar gewesen sind und besonders auch, ob die einzelnen Metalle sich verschieden stark erhalten haben, ob sie mit den Körpersäften und dem Gewebe abreagiert haben und schließlich in den Lungen zum wenigsten im ursprünglichen Mengenverhältnis nicht mehr erfaßbar waren.

Nach der Vorgeschichte kann man kaum annehmen, daß T. nach dem Jahre 1945 noch wesentlich dem Hartmetallstaub ausgesetzt gewesen ist, denn von diesem Jahre ab war er Werkmeister in der Fabrik, also Aufsichtsperson, und kaum mehr wesentlich exponiert.

Die Jahre der Exposition unseres Probanden liegen zwischen den Jahren 1934 und 1945. In der Zeit war Herr T. 33—43 Jahre alt. Drei Jahre später wurde im Jahre 1948 bei dem 46jährigen die Lungenfibrose entdeckt, und 3 Jahre später ist er 49jährig an Lungentuberkulose gestorben.

Wiederholt ist seitens der Werksleitung hervorgehoben worden, daß die Exposition des Probanden eine ungewöhnlich starke gewesen sein kann, da er zeitweise unter den Verhältnissen des Krieges, von 1939 bis 1945, bei Verdunkelung, mangelhafter Belüftung, in engen Räumen als Handmischer tätig und auch bei besonderen Versuchen eingesetzt war. Die Arbeitsgänge waren damals auch noch primitiver. Die Exposition bei maschineller Mischung ist unverhältnismäßig geringer. Die Hartmetallstaub-Exposition war also bei unserem Manne eine zeitbedingte ungewöhnlich starke (WIELE). Daß man aus dem beschriebenen Fall verbindliche Folgerungen auf die Schwere der Gefährdung im heutigen Hartmetallbetrieb ziehen darf, muß ich in Zweifel ziehen.

Die Lungenfibrose war geeignet, eine Lungenstarre, einen Ausfall von Lungengewebe und ein Emphysem des Restlungengewebes hervorzubringen. Damit war ein Ausfall der Atemfunktion und eine Belastung des Lungenkreislaufes verbunden. Letztere findet ihren Ausdruck in der Hypertrophie der rechten Herzkammer. Wann indessen der Proband der Lungenfibrose an sich durch Atem- und Kreislaufinsuffizienz erlegen wäre, läßt sich nicht sagen. Als zum Tode führende Krankheit ist die Lungentuberkulose anzusehen.

Die chemischen Analysen der Lungen lassen eine Vermehrung des Titanoxyds annehmen, während andere Hartmetalle nur in ganz geringen Mengen nachgewiesen sind. Wir können bei dem Stand unserer heutigen Kenntnisse nicht sagen, wie weit die einzelnen Bestandteile des Hartmetalls für die tatsächlich nachgewiesene Lungenfibrose verantwortlich sind, auf welchem Wege sie wirken und damit, wie weit sich Reste dieser Hartmetalle nach Jahren in der Lunge noch nachweisen lassen.

In Schweden nimmt man (LUNDGREN) eine schädigende Wirkung von Titan oder Wolfram nicht an. Gerade aber Titan hat sich in den Lungen unserer Beobachtung besonders gefunden bzw. in den Lungen erhalten. In den Vereinigten Staaten ist die Meinung vertreten, daß Kobalt für Lungenschäden verantwortlich sei, hingegen ist man in England gegenteiliger Ansicht. Möglich wäre ja immerhin, daß Kobalt bei unserem Probanden seine Wirkung getan und dann aus den Lungen verschwunden ist.

Überblickt man Lungenbefund und chemische Analysen unserer Beobachtung und hält der Auffassung der Lungenfibrose als Hartmetall-Fibrose die Frage entgegen, ob es sich etwa um ein Boecksches Sarkoid gehandelt haben kann, so muß einmal gesagt werden, daß die letztgenannte Erkrankung sehr selten ist. Interessanterweise ist an diese Differentialdiagnose aber in einschlägigen Fällen von den schwedischen und deutschen Autoren gedacht worden. Reihen von Lungenfibrosen aus einem bestimmten Milieu als Boecksches Sarkoid zu deuten, ist aber schon an sich abwegig. Ich selbst muß aus eigener Erfahrung als pathologischer Anatom und aus den Festlegungen im Schrifttum für den Lungenbefund von T. die Deutung als Boecksche Krankheit ablehnen. Ein epitheloidzelliges, knötchenförmiges Granulom liegt nicht vor, sondern das Bild einer diffusen Lungenfibrose von streifig-mantelförmigem Charakter.

Viele Autoren halten die Boecksche Krankheit für eine Sonderform der Tuberkulose, und unser Proband ist an einer Lungentuberkulose gestorben, die als exsudative Tuberkulose in den letzten Lebensjahren manifest geworden ist. Ich kann darin aber keinen Grund sehen, die zweifelsohne präexistente Lungenfibrose von T. auf eine Tuberkulose zu beziehen und auch nicht auf eine Boecksche Erkrankung. Die Tuberkulose unseres Probanden ist erst in den letzten 4 Lebensjahren aufgetreten und hat ein vorgeschädigtes Organ betroffen.

Die Tuberkulose hatte eine eigenartige Ausbreitung mit Verschonung der Spitzen und Manifestationen in unteren und mittleren Lungenpartien gehabt; dazu bestand ein exsudativer Charakter. Häufig scheint bei Hartmetallarbeitern die Kombination von Lungenfibrose und Tuberkulose nicht zu sein. Aus den klinischen Beobachtungen von

LUNDGREN[2] mag ein Fall in Betracht kommen und aus dem Untersuchungsgut von MOSCHINSKI und JURISCH[3] allenfalls auch ein Fall.

Eine Verschlimmerung des Verlaufs der Tuberkulose durch eine präexistente Hartmetall-Lunge möchte ich nicht ablehnen. Für deutsche Verhältnisse ist versicherungsrechtlich allerdings diese Frage noch nicht spruchreif, da die Hartmetall-Lunge bisher nicht als Berufskrankheit erfaßt ist, im Gegensatz zu Schweden, wo seit 1950 die Hartmetall-Lunge anerkannte Berufskrankheit ist.

Alles in allem muß ich die eigenartige beschriebene Lungenfibrose mit Lungenerweiterung auf Grund der Vorgeschichte und des Nachweises von Elementen des Hartmetallgemisches zusammen mit den Ergebnissen der Belegschaftsuntersuchungen durch MOSCHINSKI, JURISCH und REINL[3] als Hartmetallfibrose auffassen. Gestützt ist diese Auffassung durch analoge ärztliche Untersuchungsreihen und autoptische Befunde der schwedischen Autoren LUNDGREN und ÖHMAN[2].

Gewisse Ähnlichkeiten mit der Aluminiumlunge wage ich nicht abzulehnen. Indessen habe ich nicht genügend eigene Erfahrung auf dem Gebiet der letztgenannten, gleichfalls mit Emphysem einhergehenden Lungenfibrose.

## Literatur

[1] HUSTEN, K.: In: Die Staublungenerkrankungen, Bd. 3, S. 539. Darmstadt: Steinkopff 1958. — [2] LUNDGREN, K. D., u. H. ÖHMAN: Pneumokoniose in der Hartmetallindustrie. Virchows Arch. path. Anat. **325**, 259—284 (1954). — [3] MOSCHINSKI, K. D., A. JURISCH u. W. REINL: Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall-Arbeitern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **16**, 697—720 (1959). — [4] WIELE, G.: Unveröffentlichte Mitteilungen.

Prof. Dr. K. HUSTEN,
Essen-Bredeney, Maybachstr. 7

# Autorenverzeichnis des 16. Bandes


Ahlmark, A. B., Axelsson und Å. Swensson, Die Wirkung einer langzeitigen täglichen Kohlenoxydeinatmung auf die Narkoseresistenz bei Mäusen. S. 13

Antweiler, H., Mastzellen und Histamin nach Injektion von Staubsuspensionen. S. 607

Awrunina, G. s. Kotschetkowa, T. A. S. 24

Axelsson, B. s. Ahlmark, A., und Å. Swensson. S. 13

Bättig, K., E. Grandjean, L. Rossi und J. Rickenbacher, Toxikologische Untersuchungen über Trimethylbenzol. S. 555

Bartoníček, V. s. Michalová, C., und V. Zástava. S. 653

Biasi, W. di s. Norvhit, L. S. 503

Bister, F., G. Klavis, H. Köhler und H. Wittgens, Zur Gewerbetoxikologie von Anstrichstoffen auf Zinkchromatbasis. S. 567

Boström, G. s. Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, G. Sundell und O. Wilander. S. 157

Brinkmann, O. s. Carstens, M., H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht. S. 203, 439, 459, 511

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. I. Mitteilung. Über die korrelativen Beziehungen zwischen dynamischen Lungenfunktionswerten und Lebens- und Berufsalter. S. 203

— — — — — — Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. II. Mitteilung. Der Geltungsbereich der Sollwerte nach Knipping, Valentin, Venrath und Baldwin, Cournand, Richards und die dynamischen Lungenwerte von gesunden Bergleuten, Emphysembronchitikern und Silikosekranken. S. 439

Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange, A. Meisterernst und H. Schlicht, Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. III. Mitteilung. Die statischen Lungenfunktionswerte von Bergleuten des Ruhrgebietes. S. 459

— — — — — — Beiträge zur Pathophysiologie der Staublungenkrankheit im Bergbau. IV. Mitteilung. Die Bronchitis der Bergleute. S. 511

Chvapil, M. s. Kobrle, V. S. 526

Drasche, H., Zur Frage der Staubgefährdung in den Sinteranlagen saarländischer Eisenhüttenwerke. S. 666

Dünner, L., and R. Hardy, Pneumoconiotic and non-pneumoconiotic lung lesions due to inhaling dust and $SO_2$ fumes from burning coke. Clinical Xray and morbid-anatomical studies. S. 644

Ferin, J., und V. Ülehlová, Über die Selbstreinigung der Lunge von Staub und ihre Bestimmung im Tierversuch. S. 630

Fischer, H., s. Huber, P. S. 103

Fišerová-Bergerová, V. s. Teisinger, J. S. 478

Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, G. Sundell, O. Wilander und G. Boström, Untersuchungen des Gesundheitszustandes von Nitroarbeitern bei drei schwedischen Sprengstoffabriken. S. 157

Franke, W., Der Feuerstar in meßtechnischer Beziehung und gewerbehygienischer Bedeutung. S. 539

Friborská-Waelschová, A., Das klinische Bild bei Vergiftung mit organischen Phosphorverbindungen. S. 63

Friebel, H., und A. Stein, Zur Genese des durch einfache Chemikalien hervorgerufenen Asthmas. Versuche mit p-Phenylendiamin. S. 620

— s. Lüchtrath, H., und A. v. Graevenitz. S. 361

Graevenitz, A. v., s. Lüchtrath, H., und H. Friebel. S. 361

Grandjean, E. s. Bättig, K., L. Rossi und J. Rickenbacher. S. 555

Gasthaus, L. s. Valentin, H., G. Worth, W. Lühning und K. Werner. S. 86

Groetschel, H., und E. Trense, Tod eines Druckers an Asthma bronchiale nach Umgang mit Naßzerstäubemitteln. S. 375

Grümberg, I., Ist die Silikose eine „Kollagenkrankheit?" S. 592

Haferland, W., Graphitstaublunge und Silikose. S. 53

Hardy, R. s. Dünner, L. S. 644

Herbst, H., Schädigungen des Zahnsystems durch chronische berufliche Fluoreinwirkung. S. 2

Huber, P., und H. Fischer, Beitrag zur Nierenpathologie des Starkstromunfalls. Myoglobin als nephrotoxischer Faktor: das Schädigungsmuster in Langzeit-Versuchen (Myoglobinstudien IV). S. 103

Hübner, O. s. Müller, G. S. 352

Husten, K., Hartmetall-Fibrose der Lunge. S. 721

Johansson, G. s. Forssman, S., N. Masreliez, G. Sundell, O. Wilander und G. Boström. S. 157

Jurisch, A. s. Moschinski, G., und W. Reinl. S. 697

Kellermann, K., G. Lehmann und H. Starlinger, Berichtigung zur Arbeit „Untersuchungen über die Schädlichkeit des Schweißrauches kalkbasischer Elektroden". Dieses Archiv, Bd. 14, S. 558—578 (1956). S. 102

Klavis, G. s. Bister, F., H. Köhler und H. Wittgens. S. 567

Klimková-Deutschová, E., Der Einfluß von Strahlen auf das Nervensystem. S. 72

— und J. Odvárková, Messungen elektrocutaner Leitungskurven bei Werktätigen unter Einwirkung ionisierender Strahlen. S. 178

Kobrle, V., und M. Chvapil, Veränderungen von Kollageneiweißstoffen im Verlaufe des Alterns und bei der experimentellen Silikose. S. 526

Köhler, H. s. Bister, F., G. Klavis und H. Wittgens. S. 567

Koelsch, F., Die beruflichen Arsenschäden im Weinbau und in den gewerblichen Betrieben. S. 405

Köppich, A., I. Miháilá und H. Strejan, Beiträge zum Studium des Einflusses gynäkologischer Erkrankungen auf die Arbeitsleistungen am laufenden Band in der Konfektionsindustrie. S. 490

Kotschetkowa, T. A., und G. Awrunina, Veränderungen in den Lungen und in anderen Organen bei intratrachealer Einführung einiger Radio-Isotope ($Na^{24}$, $P^{32}$, $Au^{198}$). S. 24

Lange, H. J. s. Carstens, M., O. Brinkmann, A. Meistererernst und H. Schlicht. S. 203, 439, 459, 511

Lob, M., Les dangers du perchloréthylène. S. 45

Lüchtrath, H., H. Friebel und A. v. Graevenitz, Chronische Peritonanwendung bei experimenteller Silikose. S. 361

Lühning, W. s. Valentin, H., G. Worth, L. Gasthaus und K. Werner. S. 86

Luhr, H.-G., Quantitative Untersuchungen über die Phagocytose von Kohlenstäuben verschiedenen Inkohlungsgrades sowie Quarz- und Diamantstaub in der Gewebekultur. S. 355

Masreliez, N. s. Forssman, S., G. Johansson, G. Sundell, O. Wilander und G. Boström. S. 157

Meistererernst, A. s. Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange und H. Schlicht. S. 203, 439, 459, 511

Michalová, C., V. Bartoníček und V. Zástava, Organotoxische Wirkungen von Schwefelkohlenstoff nach parenteraler Intoxikation von Kaninchen. S. 653

Mierzecki, H., und M. Miklaszewska, Die Aktivitätsveränderungen der Katalase im Laufe der Sensibilisierung und Vergiftung der Haut durch industrielle chemische Verbindungen. S. 387

Miháilá, I. s. Köppich, A., und H. Strejan. S. 490

Miklaszewska, M. s. Mierzecki, H. S. 387

Minden, H., und H. Thiele, Der Porphyrinstoffwechsel bei der Bleivergiftung. S. 396

Moschinski, G., A. Jurisch und W. Reinl, Die Lungenveränderungen bei Sinterhartmetall-Arbeitern. S. 697

Müller, G., und O. Hübner, Untersuchungen an einer Talk-Staublunge. S. 352

Norviit, L., und W. di Biasi, Bioptische Lymphknotenuntersuchungen nach Daniels bei Silikose. S. 503

Odvárková, J. s. Klimková-Deutschová, E. S. 178

Reinl, W. s. Moschinski, G., und A. Jurisch. S. 697

Rickenbacher, J. s. Bättig, K., E. Grandjean und L. Rossi. S. 555

Rossi, L. s. Bättig, K., E. Grandjean und J. Rickenbacher. S. 555

Schlicht, H. s. Carstens, M., O. Brinkmann, H. J. Lange und A. Meisterernst. S. 203, 439, 459, 511

Schwarz, H., Die Waschkaue, ein arbeitshygienisches Problem. S. 227

Stein, A. s. Friebel, H. S. 620

Strenge, K., Eine Methode zum Nachweis geringer Selenmengen in der Luft und in biologischem Material. S. 588

Strejan, H. s. Köppich, A., und I. Miháilá. S. 490

Sundell, G. s. Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, O. Wilander und G. Boström. S. 157

Swensson, A. s. Ahlmark, A., und B. Axelsson. S. 13

Teisinger, J., und V. Fišerová-Bergerová, Über den Einfluß des zur Therapie der Bleivergiftung angewendeten Calciumdinatriumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure auf den Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin. S. 478

Thiele, H. s. Minden, H. S. 396

Tolgskaja, M. S., Veränderungen in den interneuronalen Verbindungen der Großhirnrinde unter der Einwirkung von einigen Industriegiften. S. 34

Trense, E. s. Groetschel, H. S. 375

Ulehlová, V. s. Ferin, J. S. 630

Valentin, H., G. Worth, L. Gasthaus, W. Lühning und K. Werner, Simultane spirographische und blutgasanalytische Untersuchungen bei der Silikose unter Arbeitsbelastung. S. 86

Werner, K. s. Valentin, H., G. Worth, L. Gasthaus und W. Lühning. S. 86

Wilander, O. s. Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, G. Sundell und G. Boström. S. 157

Wittgens, H. s. Bister, F., G. Klavis und H. Köhler. S. 567

Worth, G. s. Valentin, H., L. Gasthaus, W. Lühning und K. Werner. S. 86

Zahradník, R., Bemerkungen zu den chemischen Unterlagen für das Studium des Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs. S. 184

Zástava, V. s. Michalová, C., und V. Bartoníček. S. 653